

На правах рукописи

ГИЁСЗОДА АСОМУДДИН ШАМСУДДИН

**ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ
СОЗДАНИЯ ИННОВАЦИОННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ НА БАЗЕ
ФИТОКОМПОЗИЦИЙ АНТИДИАБЕТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ**

3.4.1. – Промышленная фармация и технология получения лекарств

Автореферат

диссертации на соискание учёной степени
доктора фармацевтических наук

Волгоград – 2026

Диссертационная работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России).

Научный консультант:

Доктор фармацевтических наук, профессор **Степанова Элеонора Федоровна**

Официальные оппоненты:

Смехова Ирина Евгеньевна – доктор фармацевтических наук, доцент, профессор кафедры технологии лекарственных форм ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Суслина Светлана Николаевна – доктор фармацевтических наук, доцент, заведующий кафедрой общей фармацевтической и биомедицинской технологии ФГБОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы».

Абрамович Римма Александровна – доктор фармацевтических наук, доцент, начальник научно-производственного участка, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», медицинский научно-образовательный институт (МНОИ), центр регенеративной медицины.

Ведущая организация:

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится 15 мая 2026 г в ____ на заседании диссертационного совета 21.2.005.09 при ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России по адресу: 357500, г. Пятигорск, пр. Калинина, 11.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной медицинской библиотеке ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России по адресу: 400066, Россия, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1 и на сайте организации: <http://www.volgmed.ru>.

Автореферат разослан «____» _____20__ г.

Учёный секретарь диссертационного совета 21.2.005.09
доктор фармацевтических наук, доцент

Елена Владимировна Ковтун

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Сахарный диабет – глобальная медицинская и социальная проблема для всего человечества. В наше время его отличает значительная динамизация в отношении роста. Это поистине мировая эпидемия. По данным ВОЗ, сахарным диабетом страдает более 2/4 населения промышленно развитых стран. Несмотря на принятие в большинстве стран мира национальных программ по борьбе с сахарным диабетом, его распространенность и заболеваемость продолжают увеличиваться не только среди населения старше 40 лет, но и среди подростков и даже детей. По данным Международной диабетической федерации (IDF) число людей с диабетом во всем мире приближается к 382 миллионам, а к 2035 году, по прогнозу IDF, эта цифра достигнет 592 миллионов. Такой неуклонный рост касается и республики Таджикистан.

Распространённость данного заболевания в Таджикистане среди взрослого населения составляет около 0,1%, а с нарушенной толерантностью к глюкозе 0,23-2,35%. На сегодняшний день среди всех диабетических форм в мире, в Таджикистане также, преобладает СД 2-го типа. Современный терапевтический подход к этой, несомненно, значимой форме СД заключается и в соблюдении принципов здорового питания, и в увеличении физической активности. Но это всего лишь дополнительные условия в борьбе с СД. А главное было, есть и будет это фармакотерапия.

Адекватность терапии сахарного диабета остается самым актуальным вопросом, так как установлено, что гипергликемия является пусковым моментом многих патогенетических механизмов, способствующих развитию сосудистых осложнений. В последние годы — это подтверждено. Одной из наиболее серьёзных сложностей в отношении достижения положительных результатов в борьбе с пандемией COVID-19 стали осложнения у больных с СД.

В связи с этим любые исследования в плане лечения и профилактики СД, которые должны нивелировать побочные эффекты и усилить гипогликемическое действие, могут входить, как составляющие, в проблему лечения и профилактики

сахарного диабета. Оптимальной формой её решения являются соответствующие фармацевтические разработки.

Несмотря на серьёзные и объёмные медико-фармацевтическое исследования в области фармакотерапии диабета 2-го типа, лекарственных средств, способных обеспечить их широкий выбор, пока недостаточно.

Разработка и создание оригинальных, рациональных отечественных лекарственных средств соответствующей направленности действия и доказательной эффективности, может быть одним из условий для решения в отношении лечения и профилактики сахарного диабета.

При этом оптимальной формой является «сквозная» разработка лекарственного средства, то есть, начиная от выбора субстанции и заканчивая рациональной лекарственной формой.

В лечении сахарного диабета, помимо гормональных и синтетических лекарственных препаратов, важное место занимают растительные средства, которыми пользовались с древнейших времен. Преимущество лекарственных растений перед синтетическими препаратами, заключается в том, что они не только более физиологично участвуют в метаболизме углеводов и липидов, но являются менее токсичными и экономически более выгодными. В тоже время, отказаться от использования при лечении СД синтетических лекарственных препаратов, невозможно, так как в отличие от природных средств они обладают конкретно, выраженным антидиабетическим действием. В связи с этим, перспективным является создание комбинированной субстанции, содержащей комплекс природных растительных компонентов и синтетический лекарственный объект, сочетание которых реально и должно быть полезно и эффективно.

Недостаточное количество антидиабетических лекарственных препаратов обусловлено, в том числе сложными технологическими схемами производства, а также выбором и обоснованием их оптимальных составов.

Поэтому вопросы технологического обеспечения предлагаемой субстанции и подтверждение её значимости, а также эффективности оригинальных, комфортных

для приёма лекарственных форм, указывают на важность и проблемную направленность рассматриваемых исследований.

Актуальность проводимых исследований подтверждается, рациональностью соответствующих растительных объектов, произрастающих в достаточном количестве в республике Таджикистан, то есть целесообразностью использования богатой флоры Таджикистана, а соответствующий трансфер в производство предложенных субстанций и лекарственных форм свидетельствует о возможности расширения производственных сфер для соответствующих фитопрепаратов.

Таким образом, рассматриваемая и исследуемая тема является актуальной и важной для профилактики и лечения сахарного диабета.

Степень научной разработанности изучаемой проблемы. Учитывая определенную профильность анализируемой темы, степень её научного «охвата» достаточно актуальна. Что касается вопросов, связанных с характеристикой собственно заболевания – сахарного диабета, то они представлены в литературе достаточно подробно, и разносторонне. В частности, акцент делается на фармакологическом направлении, то есть характеризуется заболевание, в том числе и диабет 2-го типа. Необходимо отметить работы И.И. Дедова, С.М. Ткач, М.В. Шестаковой. Специальный раздел посвящён исследованиям в отношении сахарного диабета учёными Таджикистана, где указано, что сахарный диабет является серьёзной проблемой, которая требует необходимого решения.

Что касаето технологических подходов по лечению СД, то имеется объёмная информация по микрокапсулированию, которая отражена в работах российских учёных Ю.А. Полковниковой, В.Э. Ким и др. Следует также отметить исследования лекарственных форм с антидиабетической направленностью действия, выполненные в Пятигорске С.Е. Стороженко, С.В. Трофимовым. В связи с этим, исследования, связанные с лекарственными формами сахароснижающего профиля, возможно и целесообразно развивать.

Связь исследования с программами (проектами), научной тематикой. Настоящая тема входит в НИОТКР Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский

государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации №121082500130-5: «Разработка новых и совершенствование существующих лекарственных препаратов природного и синтетического происхождения».

Цель исследования. Комплексные научно-обоснованные экспериментальные исследования создания комбинированной отечественной субстанции антидиабетической направленности действия, разработка соответствующих оригинальных комфортных для приёма лекарственных форм, их валидация и фармакологическое подтверждение.

Задачи исследования:

1. Проверить и обосновать информационный блок необходимых исследований в отношении составляющих субстанции лекарственных средств и выбранных фитообъектов. Составить дизайн исследования.

2. Разработать и обосновать с использованием компьютерного моделирования состав исходной комбинированной субстанции, рассмотреть её физико-химические и технологические свойства.

3. Разработать оптимальные лекарственные формы на базе микрокапсул – таблетки.

4. Разработать и обосновать саше как лекарственную форму и упаковку.

5. Разработать инновационную лекарственную форму – спансулы.

6. Стандартизировать предложенные лекарственные формы, определить их стабильность.

7. Провести подтверждающие фармакологические исследования разработанных лекарственных форм.

8. Разработать и апробировать нормативные документы.

Научная новизна исследования. Впервые разработана «сквозная» технологическая схема, состоящая из 2-х этапов: создание комбинированной субстанции и разработка оптимальных лекарственных форм микрокапсулированного характера.

Разработана оптимальная технология получения микрокапсул как промежуточного продукта и выполнено подтверждение целесообразности.

При этом, в качестве вспомогательных веществ использованы такие соединения как ПЭГ, желатин, производные целлюлозы, а в качестве фитообъектов взят фитокомплекс: галега лекарственная, солодка голая, мята перечная. В качестве синтетического объекта выбран гликлазид.

Впервые разработаны оригинальные лекарственные формы на основе комбинированной антидиабетической субстанции. Проведена их стандартизация с валидацией методик, выполнены фармакологические подтверждения эффективности. Впервые разработана технология получения вышеназванных лекарственных форм, выявлены критические технологические точки.

В работе впервые задействованы элементы компьютерного моделирования, что позволило акцентировать теоретическую часть диссертации.

Теоретическая и научно-практическая значимость исследования. Проведена апробация технологической воспроизводимости разработанной технологии. Получены соответствующие акты апробации, проведённой на предприятии ООО «Ясмينا Мед». Пилотный эксперимент, проведённый на предприятии, свидетельствует о технологической возможности получения целевого лекарственного средства на производстве.

Разработанные и валидированные методики стандартизации, полученные с использованием спектрофотометрии и ВЭЖХ, также в перспективе будут применены на данном производстве.

Положения, выносимые на защиту:

1. Результаты создания оригинальных лекарственных форм для коррекции сахарного диабета: таблетки с микрокапсулами, спансулы с микрокапсулами, саше-гранулы, состоящие из комплекса растительных экстрактов солодки голой, галеги лекарственной, мяты перечной и синтетического препарата гликлазид.

2. Результаты разработки норм качества созданных лекарственных препаратов.

3. Результаты фармакологических исследований разработанных лекарственных форм – оценка их специфической активности и возможных побочных эффектов.

4. Результаты обоснования подхода к выбору новых систем доставки лекарственных средств к органам и тканям при СД и его осложнениях.

5. Создание общей методологической блок-схемы разработки предложенных лекарственных форм и их производства (дизайн исследования).

6. Итоги внедрения результатов исследований в фармацевтическую практику.

Степень достоверности результатов. Достоверность результатов определяется объёмными экспериментальными исследованиями, воспроизводимостью полученных результатов, их обсуждением в конце каждой главы. В работе использованы физико-химические, технологические, биофармацевтические методы исследования. Включены элементы компьютерного моделирования и статистические методы анализа. Методология исследований основывалась на современных подходах и требованиях к фармацевтической разработке лекарственных средств.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Диссертационная работа полностью соответствует паспорту научной специальности шифра 3.4.1 – Промышленная фармация и технология получения лекарств, соответствующей области исследования, в частности пунктам: 3. Разработка технологий получения субстанции и готовых лекарственных форм. 4. Исследования по изучению особенностей технологии получения готовых лекарственных форм из различных видов субстанций, сырья и вспомогательных веществ. 6. Исследование биофармацевтических аспектов в технологии получения лекарственных средств их дизайн и изучение факторов, влияющих на биодоступность.

Личный вклад соискателя ученой степени в исследования. Проведение научно-информационного поиска. Основная экспериментальная часть работы - разработка состава комбинированной субстанции, разработка состава и технологии

микрокапсул, содержащих комбинацию фитосубстанции и гликлазида, разработка составов и технологии спансулы, матричных таблеток, состава саше-гранул, аналитические исследования разработанных составов лекарственных форм их технологическая стандартизация, фармакологическая апробация, разработка дизайна исследования, статистическая обработка и анализ полученных результатов выполнены лично автором.

Апробация результатов диссертации Материалы диссертации докладывались на следующих научных конференциях: Международная научно-практическая конференция «Фармация: от науки до практики» ТГНУ 12.22.21 г.; XVIII Международная научно-практическая конференции «РОССИЙСКАЯ НАУКА В СОВРЕМЕННОМ МИРЕ» 28.02. 2025г.; Всероссийская конференция «Фармация: опыт и перспективы развития» ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России 21 марта 2025 г.; VIII Международная научно-практическая конференция «НАУКА, ОБЩЕСТВО, ИННОВАЦИИ: АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ» 10 сентября 2025 г.; V Международная научно - практическая конференция «АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ НАУКИ И ОБРАЗОВАНИЯ 2025 » 15 сентября 2025 г.

Публикации по теме диссертации. По теме диссертации опубликовано 19 научных трудов, из них – 7 в рецензируемых и рекомендуемых журналах, 4 доклада на научно– практических конференциях, получено 3 патента на изобретение Российской федерации.

Структура и объём диссертации. Диссертация состоит из введения, 8 глав и заключения. Изложена на 287 страницах машинописного текста, содержит 64 таблицы и 63 рисунка. Список литературы содержит 214 наименований, из них 117 на русском языке и 97 на иностранных языках.

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ИССЛЕДОВАНИЙ В ОБЛАСТИ ФИТОПРЕПАРАТОВ АНТИДИАБЕТИЧЕСКОЙ НАПРАВЛЕННОСТИ ДЕЙСТВИЯ – (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Обзор литературы посвящен современному состоянию исследований в области лекарственных препаратов антидиабетической направленности действия.

При этом оправданный акцент сделан на фитопрепараты. Однако, вопросы, связанные с комбинированными лекарственными средствами также значимы, поскольку в литературе такие перспективные возможности этого направления неоднократно оговаривались. Что касается характеристики и использования природного комплекса растений с антидиабетической направленностью, произрастающих в Таджикистане, то это основной фрагмент первой главы, так как роль лекарственных растений в наших исследованиях доминирующая. Показано, что именно на их основе сконструированы действующие лекарственные формы и показана перспективность ряда растений Таджикистана.

С учетом рассмотренных материалов по лекарственным растениям, в первой главе представлены основные лекарственные формы: таблетки, спансулы, гранулы-саше, и способ их доставки в виде микрокапсул. Глава заканчивается заключением, которое подтверждает значимость, целесообразность выбранной нами темы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Все используемые материалы представлены и соответственно охарактеризованы в предварительном варианте. В отношении методов исследования: в ходе выполнения работы были использованы физико-химические, технологические, биофармацевтические, фармакологические, статистические методы исследования, а также методы компьютерного моделирования.

Основное внимание было уделено технологическим методам исследования, осуществляемых строго в рамках Государственной Фармакопеи XV издания; в частности, были использованы: определение степени сыпучести, ситовой анализ, определение гигроскопичности. Использовали фармакопейные статьи, конкретно направленные на испытания: таблеток, капсул. Что касается фармакологических методов исследований, представленных достаточно подробно, то они были направлены на постановку основной модели исследования – модели сахарного диабета 2 типа, а также рассматривали базовые фармакологические тесты. Статистические методы исследования общего характера были традиционными.

Один из наиболее важных пунктов – «Дизайн исследования» представлен в виде двух базовых блоков: информационного и экспериментального (рисунок 1).

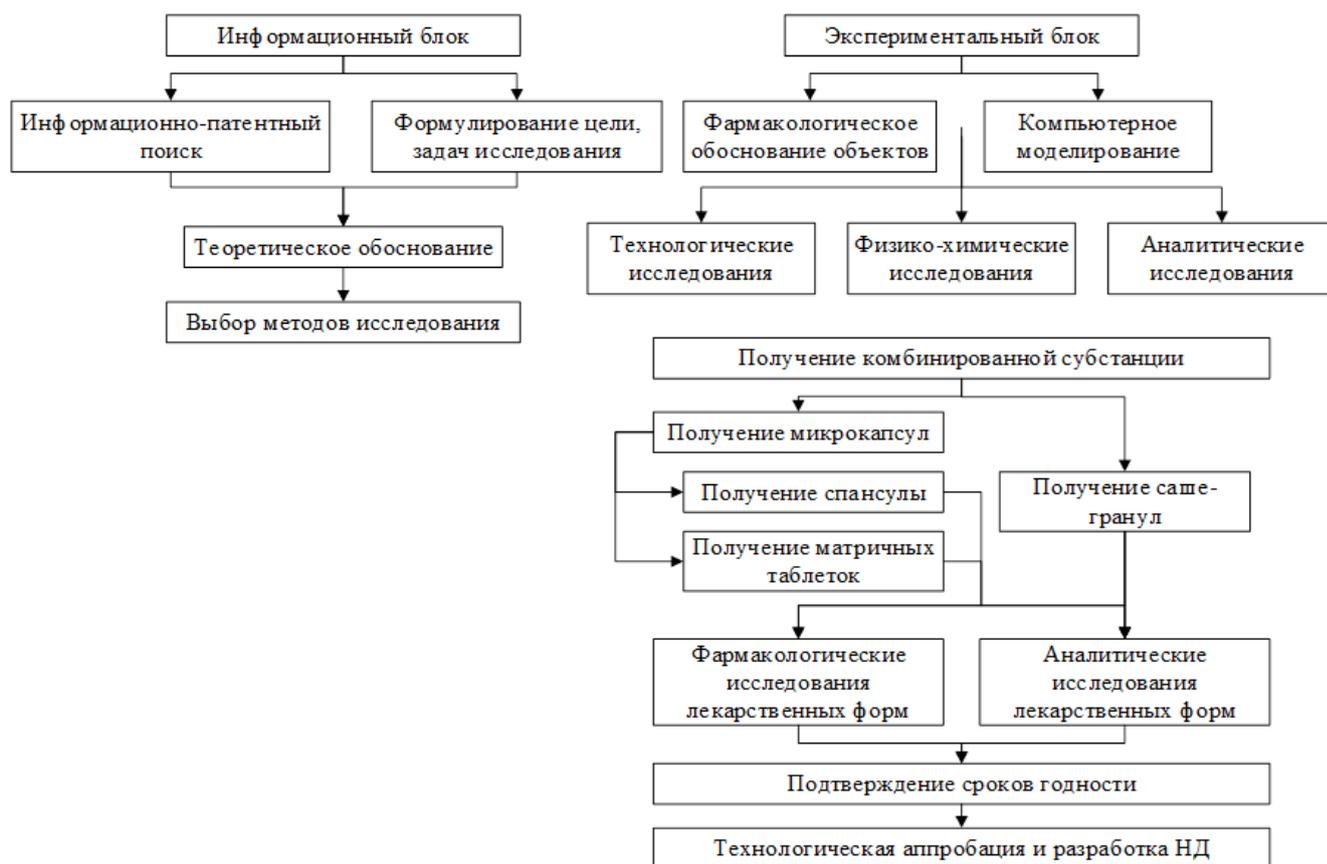


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Информационный блок еще раз подтверждает значимость и проблемность выбранной темы исследования и окончательно формирует ее структуру и обеспечивает выбор объектов.

Экспериментальный блок очень насыщен: прежде всего он посвящен выбору основных технологических решений по каждому фрагменту диссертационных исследований, то есть технология в этом блоке откровенно доминирует, хотя комплексный подход в наших исследованиях очевиден, и прежде всего это связано с подробным фармакологическим подтверждением целевого назначения работы, все технологические направления работы – все разработанные лекарственные формы подтверждены фармакологически.

Аналитические исследования также зафиксированы в рамках дизайна и касаются основных составляющих комбинированной субстанции – экстракта корня солодки и гликлазида. Кроме того, каждая лекарственная форма рассматривается с позиций оптимального аналитического сопровождения.

Включены в дизайн исследования и прогностические вопросы, в частности компьютерное моделирование.

Законченность дизайну исследования придает установленная практическая значимость работы; успешная технологическая апробация разработанной схемы и необходимой нормативной документации в виде первичного регламента.

РАЗРАБОТКА И ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА ОПТИМАЛЬНОЙ ФИТОКОМПОЗИЦИИ

Проведенный анализ научной информации по применению растительных лекарственных средств в терапии сахарного диабета показал возможные перспективы конструирования комплексной фитосубстанции антидиабетической направленности. Установлены основные группы биологически активных веществ, включая индивидуальные соединения, ответственные за сахароснижающую активность экстрактов солодки голой, галеги лекарственной, крапивы двудомной, липы сердцевидной, мяты перечной, и разных видов шиповника. Отмечены дополнительные положительные эффекты указанных растительных экстрактов потенциально способные облегчить течение диабета и снизить риск развития осложнений при сахарном диабете.

Предложены модельные композиции фитосубстанции, содержащие сухие экстракты солодки голой, галеги лекарственной, крапивы двудомной, шиповника, липы сердцевидной, мяты перечной (таблица 1).

Таблица 1. – Модельные составы фитоконпозиций

Состав	Соотношение компонентов, %					
	Галега	Солодка	Липа	Мята	Шиповник	Крапива
1	60	30	10	-	-	-
2	10	60	-	30	-	-
3	10	10	-	-	40	40

Для предложенных составов провели определение гипогликемической активности на крысах с аллоксан-индуцированной моделью сахарного диабета второго типа. Результаты специфической активности после однократного перорального введения подтверждают наличие гипогликемической активности (рисунок 2).

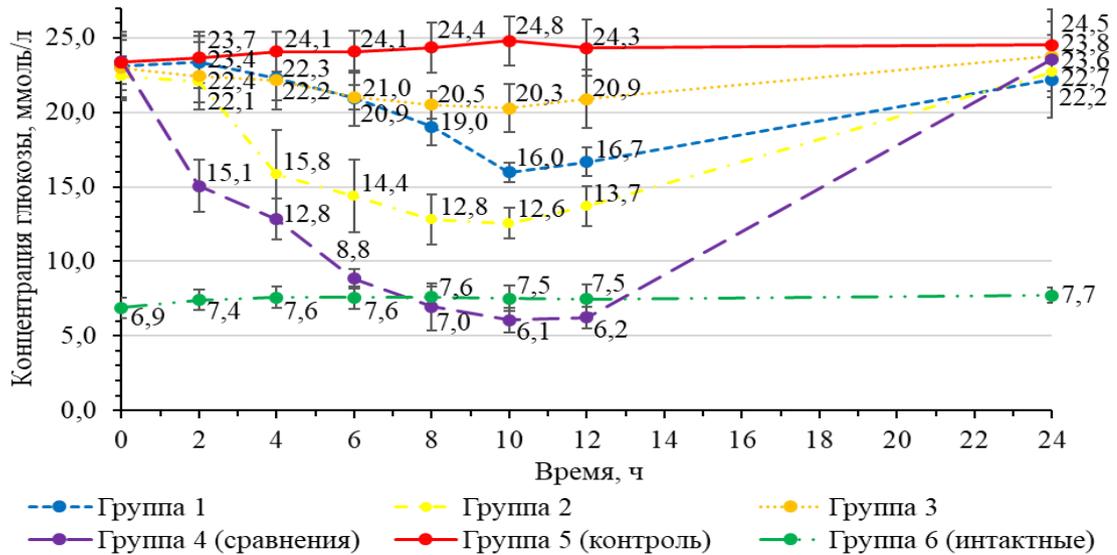


Рисунок 2 – Динамика изменения концентрации глюкозы в плазме крови исследуемых групп животных, после однократного введения препаратов

Учитывая возможность проявления накопительного эффекта на фоне ежедневного введения в течении 14 суток, для окончательного выбора, проводили тест на резистентность к пероральному введению глюкозы на седьмые (рисунок 3) и четырнадцатые (рисунок 4) сутки.

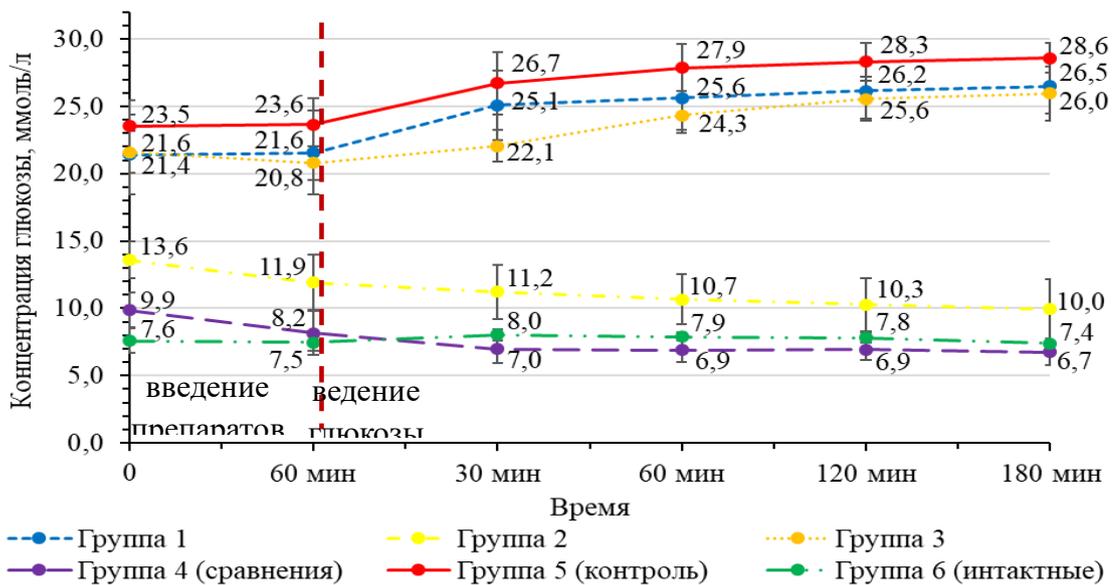


Рисунок 3 – Изменение концентрации глюкозы в плазме крови исследуемых групп животных, при проведении теста на резистентность к глюкозе (7-ые сутки)

При этом стоит отметить, что концентрация глюкозы в крови в группе 2 на 31% и 37% больше чем в крови животных группы сравнения и интактных животных, но на 98,3% меньше чем в крови контрольной группы.

После перорального введения 5% раствора глюкозы в группах 1, 3 и 5 наблюдалось значимое повышение концентрации глюкозы в крови, что свидетельствует об отсутствии стабильного сахароснижающего эффекта. В группах 2 и 4 повышение уровня глюкозы в крови животных не наблюдалось.

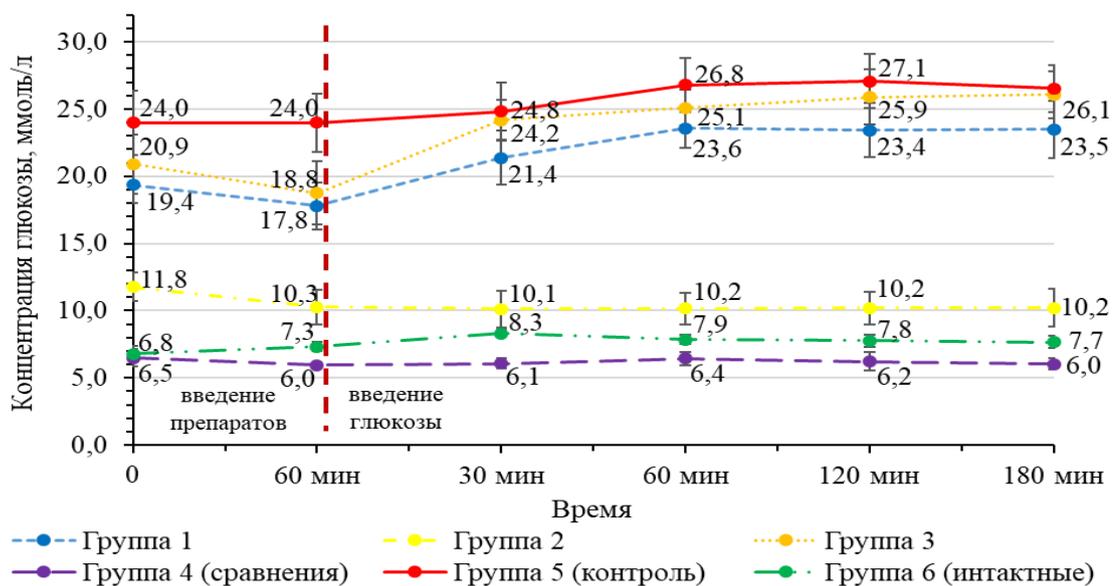


Рисунок 4. – Изменение концентрации глюкозы в плазме крови исследуемых групп животных, при проведении теста на резистентность к глюкозе (14-ые сутки)

Концентрация глюкозы в крови животных на четырнадцатые сутки составила: в группе 1 – $19,4 \pm 1,4$ ммоль/л, в группе 2 – $11,8 \pm 1,1$ ммоль/л, в группе 3 – $20,9 \pm 2,2$ ммоль/л (до введения препаратов), при этом значения значимо отличаются от контрольной группы ($p < 0,05$). Через час после введения исследуемых препаратов значимое снижение уровня глюкозы наблюдалось во всех группах кроме групп 5 и 6.

После перорального введения раствора глюкозы в группах 1, 3 и 5 наблюдалось значимое повышение концентрации глюкозы в крови. В группе 2, после перорального введения раствора глюкозы, уровень гликемии в крови животных оставался неизменённым, так же, как и в группе 4.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о более активном гипогликемическом эффекте фитокомпозиции 2, состоящей из экстрактов галеги, солодки, мяты в соотношении 1:6:3.

В результате проведенный предварительный фармакологический эксперимент подтвердил наибольшую целесообразность использования в качестве

базовых растительных средств для составления фитокомпозиций следующих моделей лекарственных растений: солодка голая, галега лекарственная и мята перечная. Этот предварительный выбор соответствует рассмотренным ранее литературным сведениям. Для окончательного подтверждения выбора сопутствующих гликлазиду фитокомпонентов было проведено математическое прогнозирование антидиабетической активности биологически активных веществ методом молекулярного моделирования.

Анализ литературных данных по исследованию активности растительных экстрактов, содержащих полифенольные соединения, свидетельствуют об их сахароснижающей активности за счет ингибирования протеин-тирозинфосфатазы 1В (РТР1В) и мальтаза-глюкоамилазы кишечной (MGA). Для оценки молекулярного докинга с целевым белком РТР1В и MGA выбраны галегин, L-пеганин, кемпферол, пирокатехин, пирогаллол, флороглюцин, галловая кислота, эллаговая кислота, салициловая кислота, кумаровая кислота, кофейная кислота и синтетический противодиабетический препарат гликлазид. Исследование проведено с использованием онлайн-базы данных MCULE, с помощью программного обеспечения Discovery Studio Visualizer (v.21.1.0.20298). Значения молекулярного докинга (таблица 2) исследуемых веществ находится в интервале от -5,0 до -7,8 ккал/моль, что свидетельствует об их значительной активности в отношении исследуемых объектов РТР1В и MGA. При этом, кемпферол и гликлазид имеют близкие значения молекулярного докинга в отношении РТР1В и MGA

Таблица 2 – Значения молекулярного докинга исследуемых веществ с целевым белком РТР1В и MGA

Вещество	Значение докинга, ккал/моль	
	РТР1В	MGA
Пирокатехин	-5,0	-5,7
L-Пеганин	-5,2	-5,8
Флороглюцин	-5,2	-5,3
Пирогаллол	-5,3	-5,8
Галегин	-6,0	-5,3
Салициловая кислота	-6,3	-6,1
Галловая кислота	-6,6	-5,9
Эллаговая кислота	-6,6	-7,1

продолжение таблицы 2

Кумаровая кислота	-6,9	-5,8
Кофейная кислота	-7,1	-6,7
Кемпферол	-7,2	-7,4
Гликлазид	-7,2	-7,8

Далее было проведено молекулярное моделирование методами квантовой химии, с целью описания тонкого геометрического и электронного строения всех рассматриваемых соединений, а также известного лиганда рецептора РТР1В, и двух молекул субстрата MGA – олигомера глюкозы, состоящего из 7 остатков глюкозы, и мальтозы.

Для обеспечения большей достоверности полученных результатов провели расчет квантово-химическим методом РМ7. Исходная геометрия генерировалась с использованием программы молекулярного моделирования «HyperChem8». Результатом расчета явилось полное описание геометрического и электронного строения исследуемых молекул в двух приближениях: с учетом гидратации (задана диэлектрическая проницаемость среды $\epsilon_{PS}=78.4$ расчет гидратации с использованием модели COSMO) и без учета гидратации (в модельном «вакууме»). Взаимное влияние и способность к взаимодействию оценивалась с использованием таких молекулярных дескрипторов, как: удельная теплота гидратации ($\Delta N_{hydr}/\text{Å}^2$), химическая устойчивость (η), химический потенциал (μ), глобальная электрофильность (ω_g). Приведенная (удельная) теплота гидратации $\Delta N_{hydr}/\text{Å}^2$ хорошо описывает сродство молекул и прямо указывает на близость свойств соединений (таблица 3).

Таблица 3 – Молекулярные дескрипторы

Название	$\Delta N_{hydr}/\text{Å}^2$, (Ккал/моль)/ Å^2	η , эВ	μ , эВ	ω_g
Эллаговая кислота	-0.034	7.502	3.751	0.937
Салициловая к-та	-0.053	8.772	4.386	1.096
Пирокатехин	-0.057	8.952	4.476	1.119
Олигомер глюкозы	-0.061	11.198	5.599	1.399
Пеганин	-0.064	8.181	4.090	1.022
Пирогаллол	-0.066	9.049	4.524	1.131
Кумаровая кислота	-0.071	8.202	4.101	1.025
Гликлазид	-0.073	8.640	4.320	1.080
Кемпферол	-0.074	7.924	3.962	0.991
Кофейная кислота	-0.076	7.904	3.952	0.988
Лиганд РТР1В	-0.085	8.748	4.374	1.093

продолжение таблицы 3

Галловая кислота	-0.086	8.386	4.193	1.048
Флороглюцин	-0.088	9.614	4.807	1.201
Галегин	-0.107	10.408	5.204	1.301
Мальтоза	-0.120	11.268	5.634	1.408

В процессе анализа веществ, близких по молекулярным дескрипторам к лиганду РТР1В, путем ранжирования данных по величине удельной теплоты гидратации было установлено, что наиболее высоким средством к лиганду РТР1В обладают: гликлазид, кемпферол, кофейная кислота, галловая кислота и флороглюцин, в меньшей степени кумаровая кислота. Оценка величины химической устойчивости, химического потенциала и величины глобальной электрофильности выявила выраженное средство гликлазида, салициловой кислоты, пирокатехина в отношении базового лиганда, и, в меньшей степени, пирогаллола.

По результатам ранжирования дескрипторов по величине удельной гидратации стоит отметить наличие средства к естественным лигандам МГА у галегина, флороглюцина и галловой кислоты. Анализ данных по величине химической устойчивости, химического потенциала показывает следующую пару соединений: галегин и, с существенным отрывом, флороглюцин, по величине глобальной электрофильности галегин, флороглюцин и пирогаллол.

Таким образом, установлен оптимальный комплекс фитосоставляющей действующей композиции и проведено его подтверждение с помощью молекулярного моделирования, основанного на определении соответствующих дескрипторов.

РАЗРАБОТКА ОРИГИНАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МИКРОКАПСУЛ

Дальнейшие исследования были посвящены вопросам доставки действующего комплекса, при этом выбор пал на микрокапсулирование, как достаточно эффективный метод получения фармацевтических субстанций с определенными физико-химическими и технологическими свойствами, способный также вполне успешно оказывать пролонгирующий эффект. Кроме того,

микрокапсулирование способно активизировать действие растительных экстрактов за счет нормализации влажности, фракционного состава, сыпучести массы, что в итоге может способствовать уменьшению дозировки.

Разработанные экспериментальные составы микрокапсул с оболочкой из желатина (таблица 4) оценены по показателям эффективности процесса микрокапсулирования.

Таблица 4 – Состав опытных серий микрокапсул с оболочкой из желатина

Компоненты*	Состав					
	1	2	3	4	5	6
Гликлазид	-	3,0	-	3,0	-	3,0
Экстракт галеги	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Экстракт солодки	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0
Экстракт мяты	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
Желатин	5,0	6,5	10,0	13,0	20,0	26,0
Глицерин	0,5	0,65	1,0	1,3	2,0	2,6
Вода очищенная	11,5	15,0	23,0	29,9	46,0	59,8

* – количества компонентов указаны в граммах

Проведение процесса микрокапсулирования при соотношении компонентов 1:1 (составы 3 и 4) определяет наибольший выход продукта (таблица 5) и эффективность инкапсулирования.

Таблица 5 – Характеристика процесса микрокапсулирования

Состав	Соотношение компонентов	Выход, % масс	Эффективность инкапсулирования, %
1	2:1	66,7 ± 3,5	47,4 ± 4,9
2	2:1	56,1 ± 3,1	55,3 ± 6,8
3	1:1	83,6 ± 0,9	90,5 ± 2,0
4	1:1	82,4 ± 1,9	92,1 ± 3,5
5	1:2	66,1 ± 3,7	69,1 ± 3,8
6	1:2	68,6 ± 1,3	62,1 ± 2,8

Методом фракционного анализа микрокапсул составов 3 и 4, полученных при различных технологических параметрах, а именно скорости диспергирования в системе жидкость-жидкость (300, 450 и 600 об/мин) и оптимальном соотношении фаз 1:5, установлено, что наиболее приемлемым является проведение процесса получения микрокапсул при скорости диспергирования 450 об/мин (таблица 6 и 7).

При проведении процесса микрокапсулирования при скорости диспергирования 300 об/мин, получены микрокапсулы, представляющие собой полидисперсную смесь. При увеличении скорости перемешивания до 450 об/мин

наблюдается уменьшение размера микрокапсул, при этом порядка 90% частиц находятся в диапазоне от 100 до 500 мкм. Увеличение скорости до 600 об/мин приводит к сдвигу фракционного состава и увеличению доли микрокапсул размером до 100 мкм.

Таблица 6 – Анализ фракционного состава желатиновых микрокапсул (состав 3), полученных при различных скоростях перемешивания

Скорость работы мешалки, об/мин	Фракционный состав, %						
	< 0,1 мм	0,1-0,2 мм	0,2-0,4 мм	0,4-0,5 мм	0,5-0,8 мм	0,8-1,0 мм	1,0-2,0 мм
300	1,11	15,71	13,45	23,96	17,54	16,09	12,14
450	2,90	9,86	63,30	16,67	3,19	2,70	1,40
600	13,38	33,48	24,97	18,21	8,13	1,00	0,82

Таблица 7 – Анализ фракционного состава желатиновых микрокапсул (состав 4), полученных при различных скоростях перемешивания

Скорость работы мешалки, об/мин	Фракционный состав, %						
	< 0,1 мм	0,1-0,2 мм	0,2-0,4 мм	0,4-0,5 мм	0,5-0,8 мм	0,8-1,0 мм	1,0-2,0 мм
300	1,97	5,28	10,59	28,23	20,84	13,74	19,35
450	3,37	8,99	52,97	28,50	2,53	1,91	1,72
600	25,17	38,04	23,09	4,93	4,30	3,84	0,63

Таким образом, предложены оптимальные составы желатиновых микрокапсул.

Соотношение компонентов (г) желатиновых микрокапсул с растительными экстрактами:

Экстракт галеги	10,0
Экстракт солодки	60,0
Экстракт мяты	30,0
Желатин	100,0
Глицерин	10,0
Вода очищенная	230,0

Соотношение компонентов (г) желатиновых микрокапсул, содержащих комбинацию растительных экстрактов и гликлазида:

Гликлазид	30,0
Экстракт галеги	10,0
Экстракт солодки	60,0
Экстракт мяты	30,0
Желатин	130,0
Глицерин	13,0

Вода очищенная

299,0

Результатом исследований является фрагмент интегрированной технологической схемы получения микрокапсул, учитывая возможность использования микрокапсул в качестве промежуточного продукта для получения лекарственных препаратов с модифицированным высвобождением, (рисунок 5).

Определены оптимальные технологические условия получения микрокапсул предложенных составов.

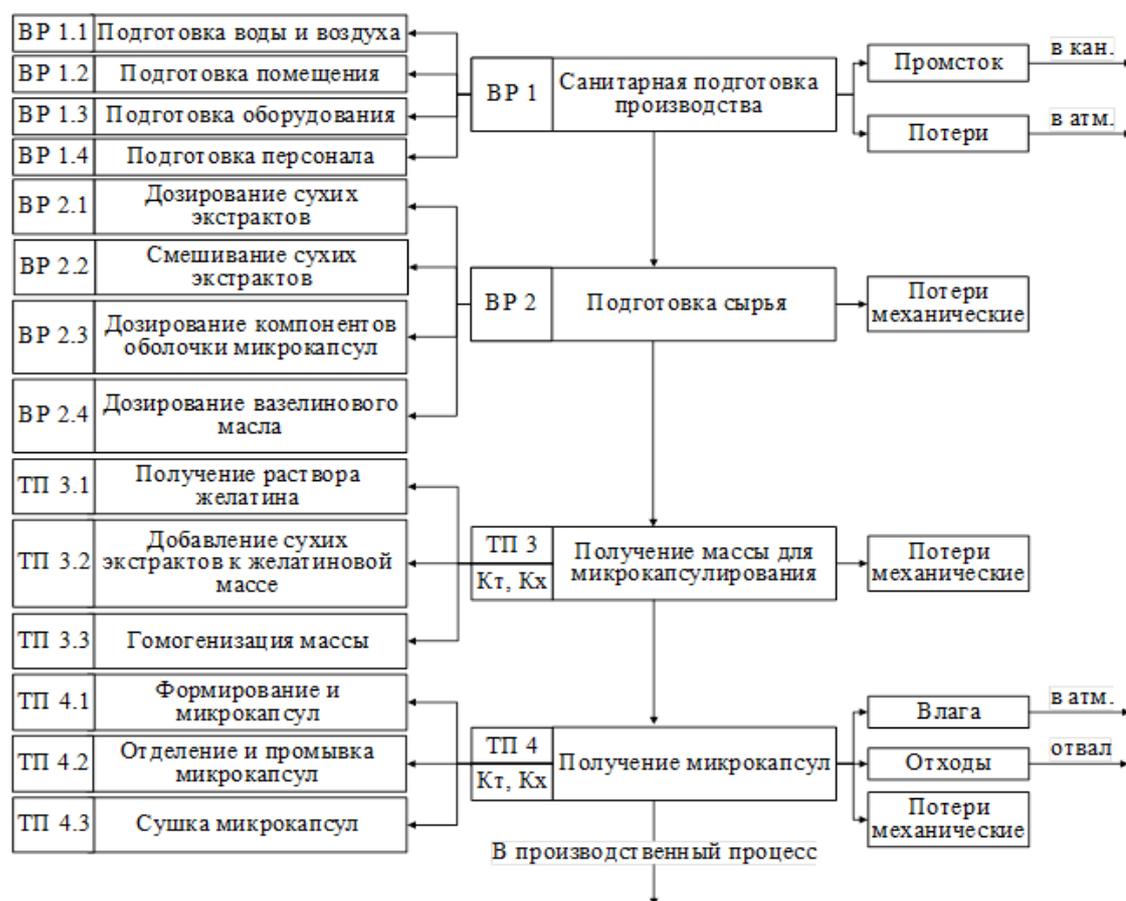


Рисунок 5 – Технологическая схема производства микрокапсул растительных экстрактов с оболочкой из желатина

Определены ключевые стадии и критические параметры технологического процесса микрокапсулирования (таблица 8).

Таблица 8. – Критические стадии технологического процесса получения микрокапсул

Наименование критической стадии	Контролируемый параметр	Обоснование
ВР 2.1 Смешивание растительных экстрактов	Скорость вращения барабана смесителя, время перемешивания	Нарушение условий смешивания приведет к потере однородности массы и дозирования

продолжение таблицы 8

ТП 3.2 Гомогенизация массы	Время и скорость перемешивания	Нарушение условий приведет к потере однородности массы
ТП 4.1 Формирование микрокапсул	Скорость распыления, скорость диспергирования и перемешивания, градиент температуры	Нарушение условий приведет к изменению размера и фракционного состава микрокапсул
ТП 4.3 Сушка микрокапсул	Температура, время сушки	Нарушение условий приведет к повышенной гигроскопичности микрокапсул

На следующем этапе исследования были изучены возможности изменения оболочки микрокапсул с целью достижения технологических и фармакологических вариантов. Были получены экспериментальные составы микрокапсул с оболочкой из ПЭГ-6000 с увеличенным содержанием растительных компонентов, а именно экстракта галеги и экстракта солодки для предполагаемой оптимизации гипогликемического эффекта (таблица 9).

Таблица 9 – Состав опытных серий микрокапсул с оболочкой из ПЭГ

Компоненты*	Состав					
	7	8	9	10	11	12
Экстракт галеги	1,0	5,0	1,0	5,0	1,0	5,0
Экстракт солодки	6,0	7,0	6,0	7,0	6,0	7,0
Экстракт мяты	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
ПЭГ-6000	5,0	7,5	10,0	15,0	20,0	30,0

* – количества компонентов указаны в граммах

На основании оценки эффективности процесса микрокапсулирования (таблица 10) были полностью установлены оптимальные составы 9 и 10 при соотношении компонентов – 1:1.

Таблица 10 – Характеристика процесса микрокапсулирования

Состав	Соотношение компонентов	Выход, % масс	Эффективность инкапсулирования, %
7	2:1	53,7 ± 2,5	42,4 ± 2,9
8	2:1	52,3 ± 2,3	52,0 ± 4,9
9	1:1	87,9 ± 1,6	92,5 ± 3,5
10	1:1	90,4 ± 2,2	91,1 ± 1,8
11	1:2	65,2 ± 2,2	69,2 ± 6,1
12	1:2	76,7 ± 1,2	77,3 ± 3,0

Полученные результаты фракционного анализа оптимальных составов микрокапсул с оболочкой из ПЭГ-6000 свидетельствуют об уменьшении размера микрокапсул при возрастании скорости диспергирования (таблицы 11 и 12).

Таблица 11 – Анализ фракционного состава микрокапсул с оболочкой из ПЭГ-6000 (состав 9), полученных при различных скоростях перемешивания

Скорость работы мешалки, об/мин	Фракционный состав, %						
	< 0,1 мм	0,1-0,2 мм	0,2-0,4 мм	0,4-0,5 мм	0,5-0,8 мм	0,8-1,0 мм	1,0-2,0 мм
300	0,11	6,63	9,35	16,16	20,52	22,72	24,51
450	4,09	30,99	34,95	24,73	2,54	0,74	1,96
600	14,76	20,18	17,19	24,74	17,43	3,05	2,65

Таблица 12 – Анализ фракционного состава микрокапсул с оболочкой из ПЭГ-6000 (состав 10), полученных при различных скоростях перемешивания

Скорость работы мешалки, об/мин	Фракционный состав, %						
	< 0,1 мм	0,1-0,2 мм	0,2-0,4 мм	0,4-0,5 мм	0,5-0,8 мм	0,8-1,0 мм	1,0-2,0 мм
300	3,28	3,45	6,43	32,58	26,72	17,14	10,40
450	4,81	20,71	37,40	30,75	1,69	2,58	2,06
600	22,78	14,30	17,36	14,18	14,64	11,39	5,35

Установлено, что оптимальная скорость диспергирования микрокапсул с оболочкой из ПЭГ-6000 составила 450 об/мин. При этом, суммарная доля целевых фракций микрокапсул (100-500 мкм) составила: состав 9 – 90,67%, состав 10 – 88,86%. Следует отметить, что доля фракции менее 100 мкм составила менее 5%. Таким образом показано, что увеличение скорости диспергирования до 600 об/мин приводит к увеличению доли микрокапсул фракции менее 100 мкм.

В результате проведенных исследований определены оптимальные составы микрокапсул с оболочкой из ПЭГ-6000, содержащие в качестве инкапсулируемой субстанции смесь растительных экстрактов галеги, солодки и мяты (состав 9 и 10).

Соотношение компонентов (г) микрокапсул фитосубстанции с оболочкой из полиэтиленгликоля 6000:

Экстракт галеги	10,0 / 50,0
Экстракт солодки	60,0 / 70,0
Экстракт мяты	30,0 / 30,0
Полиэтиленгликоль 6000	100 / 150,0

Проведенные исследования позволили обосновать оптимальные технологические условия получения микрокапсул предложенного состава и сформировать фрагмент интегрированной технологической схемы получения микрокапсул (рисунок 6).



Рисунок 6 – Технологическая схема производства микрокапсул растительных экстрактов с оболочкой из ПЭГ-6000

Определены ключевые стадии и критические параметры технологического процесса микрокапсулирования (таблица 13).

Таблица 13 – Критические стадии технологического процесса получения микрокапсул

Наименование критической стадии	Контролируемый параметр	Обоснование
BP 2.1 Смешивание растительных экстрактов	Скорость вращения барабана смесителя, время перемешивания	Нарушение условий смешивания приведет к потере однородности массы и дозирования
TP 3.2 Гомогенизация массы	Время и скорость перемешивания	Нарушение условий приведет к потере однородности массы
TP 4.1 Формирование микрокапсул	Скорость распыления, скорость диспергирования и перемешивания, градиент температуры	Нарушение условий приведет к изменению размера и фракционного состава микрокапсул

Анализ критических стадий свидетельствует о технологичности этого этапа и его вполне возможной реализации.

Следующий этап исследований был посвящен разработке микрокапсул с гликлазидом с оболочкой из ПЭГ-6000 и комбинации гликлазида с фитосубстанцией (таблица 14).

Таблица 14 – Состав опытных серий микрокапсул гликлазида с оболочкой из ПЭГ

Компоненты*	Состав	
	13	14
Гликлазид	10,0	3,0
Экстракт галеги	-	1,0
Экстракт солодки	-	6,0
Экстракт мяты	-	3,0
ПЭГ-6000	10,0	13,0

* – количества компонентов указаны в граммах

Результаты оценки эффективности процесса микрокапсулирования оценивали на основании суммарного выхода продукта и эффективности процесса инкапсулирования (таблица 15).

Таблица 15 – Характеристика процесса микрокапсулирования

Состав	Соотношение компонентов	Выход, % масс	Эффективность инкапсулирования, %
13	1:1	96,7 ± 2,5	95,4 ± 2,9
14	1:1	92,3 ± 2,3	92,0 ± 4,9

Результаты фракционного анализа предложенных составов микрокапсул, свидетельствуют об уменьшении размера микрокапсул при возрастании скорости диспергирования. Увеличение скорости диспергирования до 600 об/мин приводит к изменению доли фракции микрокапсул менее 100 мкм.

Таким образом установлены оптимальные условия технологического процесса, определена оптимальная скорость диспергирования 450 об/мин, при этом суммарная доля целевых фракций микрокапсул (100-500 мкм) составила: состав 13 – 86,2% и состав 14 – 88,17%.

Методом оптической микроскопии охарактеризованы форма и размер микрокапсул состава 14 (таблица 16), полученных при оптимальных технологических условиях.

Таблица 16 – Размер частиц микрокапсул, содержащих комбинацию фитосубстанции и гликлазида (состав 14)

Параметр	Фракция, мм			
	<0,1	0,1-0,2	0,2-0,4	0,4-0,5
S, мкм ²	5564,77 ± 1243,48	23141,71 ± 6888,29	53386,51 ± 11891,40	154443,05 ± 19945,86

продолжение таблицы 16

D _э , мкм	83,70 ± 9,50	170,29 ± 22,95	259,55 ± 26,45	442,73 ± 28,24
L, мкм	81,91 ± 9,34	202,29 ± 23,52	301,31 ± 31,81	540,27 ± 71,18
B, мкм	78,48 ± 10,30	144,01 ± 27,09	248,56 ± 35,16	391,86 ± 31,86

преимущественно сферической формы, имеют гладкую, рельефную поверхность (рисунок 7).

Полученные результаты свидетельствуют о возможности получения предложенных составов микрокапсул (состав 13 и 14) по разработанной технологической схеме, при следующих технологических условиях: соотношение 1:1; скорость диспергирования – 450 об/мин; соотношение фаз составляет 1:5.

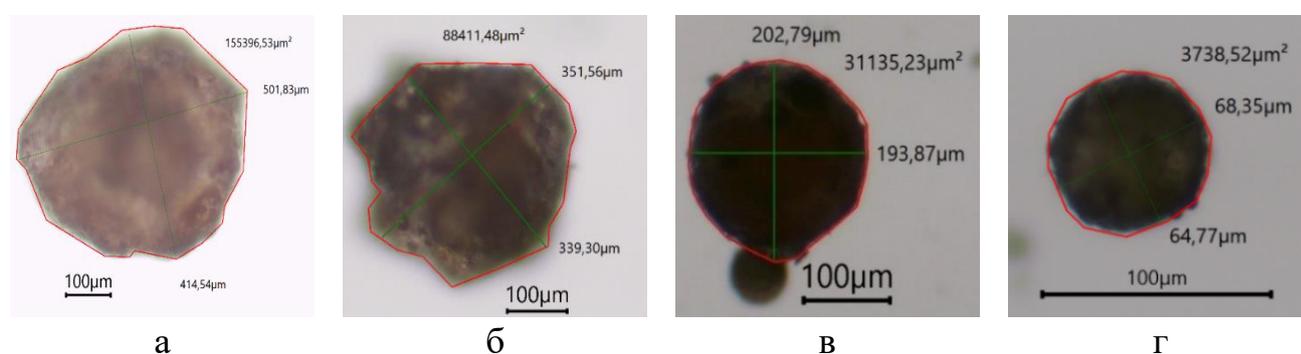


Рисунок 7 – Характеристика микрокапсул комбинации фитосубстанции и гликлазида – состав 14: а - фракция 0,4-0,5 (увеличение ×40); б - фракция 0,2-0,4 (увеличение ×40); в - фракция 0,1-0,2 (увеличение ×40); г - фракция <0,1 (увеличение ×100)

Биофармацевтические исследования *in vitro* (рисунок 8) позволили установить максимальное высвобождение гликлазида из комбинированной микрокапсулированной формы содержащей дополнительно фитосубстанцию (состав 14). Через 90 минут эксперимента обеспечивается высвобождение $46,6 \pm 0,9\%$ гликлазида в то время, как из микрокапсул, содержащих один гликлазид (состав 13), через 90 минут высвобождение составило $42,6 \pm 1,9\%$. Желатиновые микрокапсулы, содержащие гликлазид (состав 4) в комбинации с фитосубстанцией, обеспечивают медленное высвобождение в течение 60 минут, и к 90 минуте эксперимента достигает $38,6 \pm 1,2\%$.

Представленные профили высвобождения обусловлены вспомогательными веществами, образующими оболочку микрокапсул.

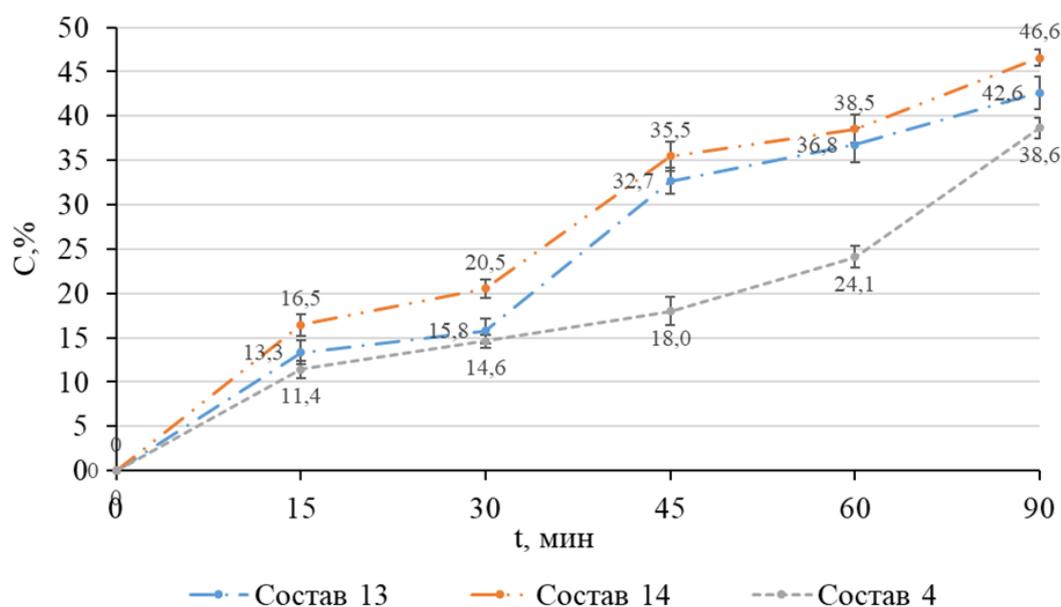


Рисунок 8 – Результаты биофармацевтических исследований (in vitro) микрокапсулированных форм гликлазида

Разработанные составы микрокапсул были проанализированы по комплексному показателю сыпучести (таблица 17).

Таблица 17 – Комплексные показатели степени сыпучести микрокапсул

Показатель	Состав					
	3	4	9	10	13	14
Сыпучесть г/с	8,49	7,04	9,24	8,79	10,12	6,79
Угол естественного откоса, градус	33	31	35	30	29	37
Насыпная плотность до уплотнения, г/мл	0,613	0,661	0,605	0,651	0,695	0,518
Насыпная плотность после уплотнения, г/мл	0,708	0,725	0,735	0,725	0,802	0,636
Индекс Хауснера	1,15	1,15	1,23	1,13	1,15	1,23
Индекс Кара	13,4	13,1	18,7	11,2	13,3	18,6

Для составов 10 и 13 характерна «отличная» («очень хорошая») степень сыпучести, для составов 3 и 4 – «хорошая» степень сыпучести. Сыпучесть состава 9 соответствует значению «очень хорошая», однако значение угла естественного откоса находится на границе значений «хорошая» – «удовлетворительная». Состав 14 характеризуется «хорошей» сыпучестью, однако стоит отметить, что угол естественного откоса находится в референтных значениях (36-45°), соответствующих «удовлетворительной» сыпучести. По результатам расчетов индекса Хауснера и индекса Кара, можно отметить «хорошую» сжимаемость, характерную для составов 3, 4, 10 и 13, и «среднюю» - для составов 9 и 14.

Оценка гипогликемической активности предложенных оптимальных составов микрокапсул подтвердила, что микрокапсулы обеспечивают выраженную пролонгированность антидиабетического эффекта, сопоставимого по продолжительности и степени выраженности с препаратом сравнения – таблетки гликлазида. Дополнительно подтверждена резистентность к алиментарному фактору гипергликемии – пероральному введению глюкозы.

РАЗРАБОТКА ИННОВАЦИОННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ – СПАНСУЛЫ

На основании исследований микрокапсулированных моделей активного комплекса предложена лекарственная форма спансула, содержащая микрокапсулированную комбинацию растительных экстрактов и гликлазида и смесь гликлазида со вспомогательными веществами (таблица 18).

Таблица 18 – Составы модельных композиций содержимого спансулы

Компоненты	Состав		
	1	2	3
Микрокапсулы гликлазида с фитосубстанцией	0,273	0,273	0,273
Гликлазид	0,03	0,03	0,03
МКЦ 102	0,03	-	-
Пласдон К25	-	0,03	-
Крахмал	-	-	0,03
Магния стеарат	0,001	0,001	0,001
Аэросил	0,001	0,001	0,001

Для выбора оптимального состава содержимого спансулы проанализированы технологические параметры смеси действующих и вспомогательных веществ для заполнения лекарственной формы по комплексному показателю сыпучести (таблица 19).

Таблица 19 – Комплексные показатели степени сыпучести модельных составов

Показатель	Состав		
	1	2	3
Сыпучесть г/с	6,07±0,34	8,31±0,44	4,81±0,36
Угол естественного откоса, градус	38,0±1,4	32±1,1	42±0,6
Насыпная плотность до уплотнения, г/мл	0,510±0,012	0,517±0,011	0,506±0,015
Насыпная плотность после уплотнения, г/мл	0,606±0,013	0,584±0,010	0,609±0,028

продолжение таблицы 19

Индекс Хауснера	1,19±0,02	1,13±0,01	1,20±0,03
Индекс Кара	15,9±1,2	11,4±0,7	16,7±1,9

По результатам определения сыпучести и угла естественного откоса для состава 2 характерна «хорошая» степень сыпучести, значения соответствуют референтным значениям. Сыпучесть состава 1 соответствует значению «удовлетворительная», а значение угла естественного откоса соответствует значению «приемлемая». Сыпучесть состава 3 также соответствует значению «удовлетворительная», однако значение угла естественного откоса находится в диапазоне значения «удовлетворительная», что может свидетельствовать о возможности застревания массы. Как уже отмечалось, индексы Хауснера и Кара позволяют оценить, как сыпучесть, так и возможности уплотнения материала, что немаловажно при заполнении твердых желатиновых капсул, и также являются комплексным показателем при анализе степени сыпучести. По результатам расчетов индексов Хауснера и Кара, можно отметить «хорошую» сжимаемость, характерную для состава 2, и «среднюю» для составов 1 и 3.

Определена средняя потеря в массе при высушивании (влажность) исследуемых составов: состав 1 – $8,57 \pm 1,43\%$, состав 2 – $5,77 \pm 0,79\%$, состав 3 – $9,77 \pm 1,59\%$. Учитывая, что большая часть в составе содержимого спансулы приходится на микрокапсулы, дополнительно определена потеря массы при высушивании для выбранной фракции микрокапсул, среднее значение составило $4,18 \pm 0,73\%$.

В исследовании гигроскопичности предложенных составов установлено, что поглощение влаги желатиновыми микрокапсулами составляет $5,53 \pm 0,9\%$. Наименьшее поглощение влаги характерно для состава 2 с добавлением в качестве наполнителя пласдона K25. Введение крахмала в качестве наполнителя немодифицированной части спансулы увеличивает гигроскопичность массы в 1,85 раза, микрокристаллическая целлюлоза повышает влагопоглощение массы в 1,75 раза.

Для получения спансулы, учитывая насыпную плотность составов, выбраны непрозрачные твердые желатиновые капсулы №0 со средним номинальным

объемом 0,68 мл, цвет крышечки и корпуса капсулы белые. Состав 2 обеспечивает объем заполнения капсулы без уплотнения массы 95,3% и с уплотнением 84,4%.

Основываясь на результатах экспериментальных исследований, предложен оптимальный состав спансулы при следующем содержании компонентов в г/спансула и масс. %:

Гликлазид	0,03	8,95
Пласдон К-25	0,03	8,95
Аэросил	0,001	0,3
Магния стеарат	0,001	0,3
Микрокапсулы:		
Гликлазид	0,03	8,95
Сухой экстракт травы галеги лекарственной	0,01	3,0
Сухой экстракт корня солодки голой	0,06	17,9
Сухой экстракт листьев мяты перечной	0,03	8,95
Желатин	0,13	38,8
Глицерин	0,013	3,9
ИТОГО	0,335	100,0

Проведенные исследования позволили обосновать оптимальные технологические условия и впервые предложить интегрированную технологическую схему производства спансулы (рисунок 9).

Технологический процесс включает стадии подготовки производства, основной технологический процесс, который можно разделить на два больших блока: микрокапсулирование и наполнение капсул, а также операций, связанных с упаковкой и маркировкой продукции.

Определены ключевые стадии и критические параметры технологического процесса получения спансулы (таблица 20)

Таблица 20 – Критические стадии технологического процесса получения спансулы

Наименование критической стадии	Контролируемый параметр	Обоснование
ТП 5 Получение массы для капсулирования	Скорость вращения барабана смесителя, время перемешивания	Нарушение условий смешивания приведет к потере однородности массы и дозирования
ТП 6.1 Заполнение твердых желатиновых капсул	Однородность массы спансул, герметичность закрытия капсул	Нарушение условий приведет к потере однородности массы и дозирования

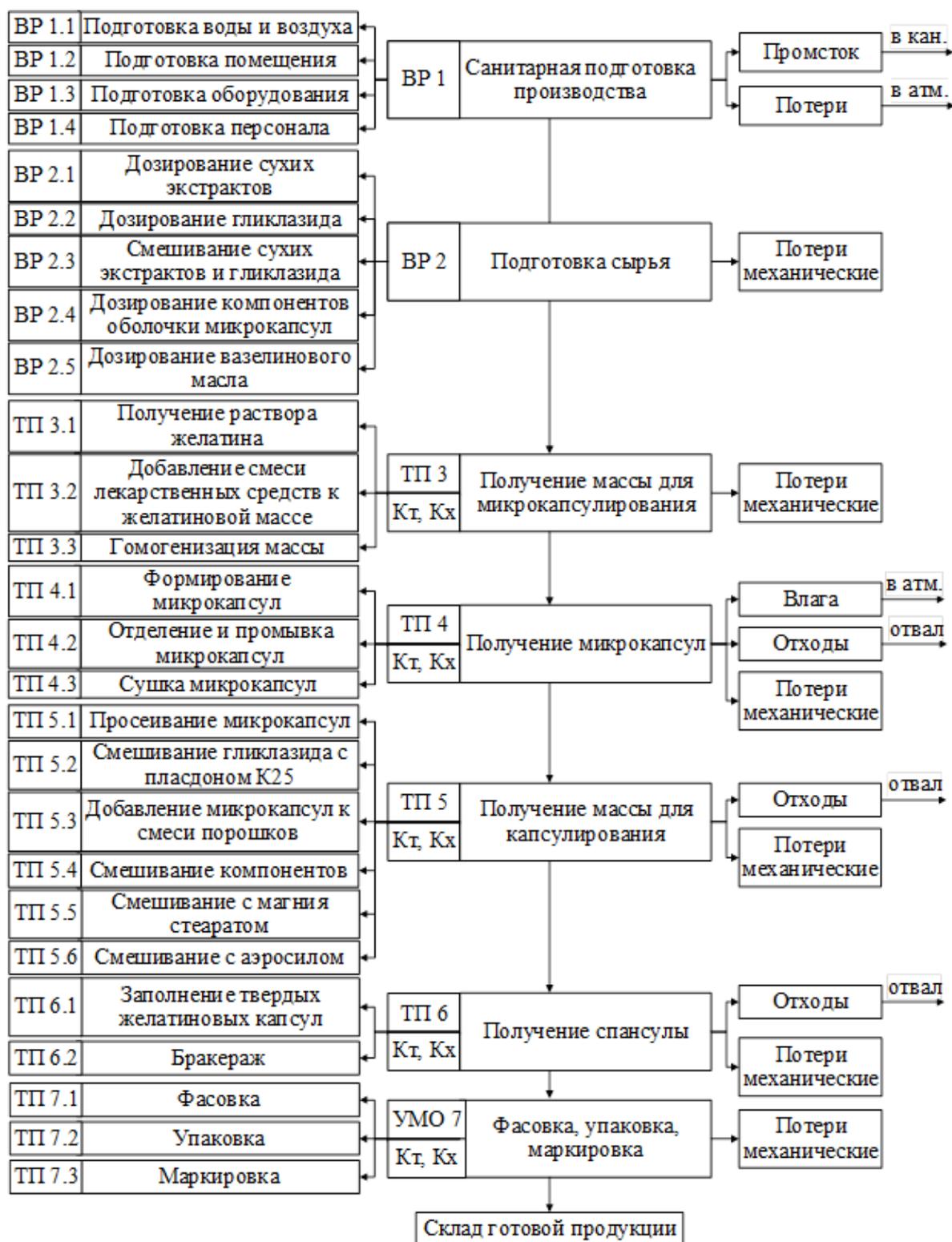


Рисунок 9 – Интегрированная технологическая схема получения спансулы

Установлен профиль высвобождения гликлазида из спансулы по тесту «Растворение» (рисунок 10). Высвобождение гликлазида из спансулы через 60 минут составило 52.1%, что соответствует содержанию свободной фракции гликлазида. Статистический анализ полученных результатов показал значимое

повышение концентрации гликлазида в среде растворения в течение первых 8 часов ($p < 0.05$) с дальнейшим выходом на плато.

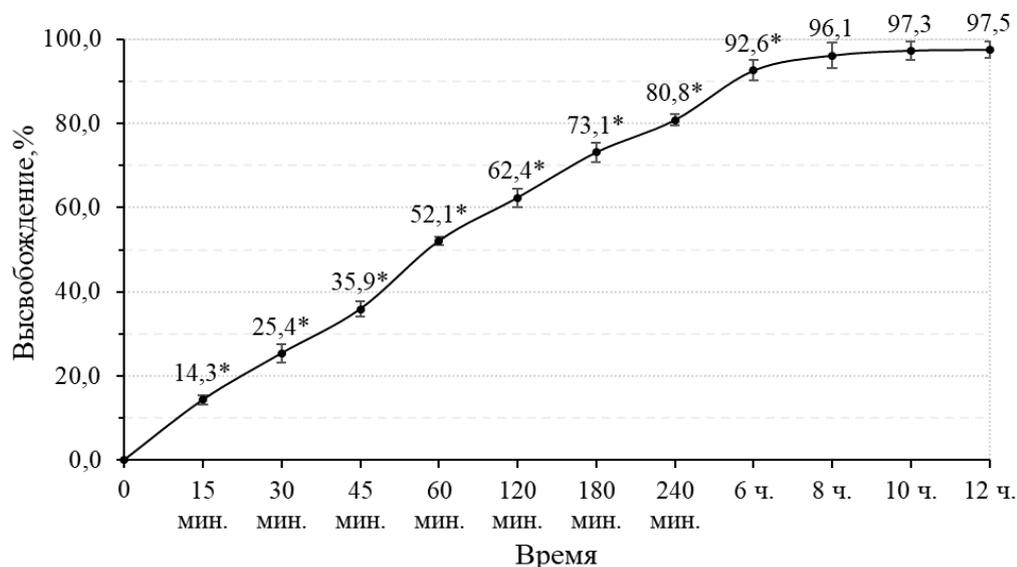


Рисунок 10 – Профиль высвобождения гликлазида из спансулы (значения имеющие статистически значимые изменения по отношению к предыдущему, $p < 0,05$)

При разработке твердых лекарственных форм с пролонгированным высвобождением необходимо определить временные точки для подтверждения пролонгированности. Так, для таблеток гликлазида с модифицированным высвобождением установлены следующие нормы: через 2 ч в раствор должно перейти не менее 15% и не более 35% действующего вещества, через 4 ч – не менее 30% и не более 55%, через 12 ч – не менее 75%. Анализ результатов показал, что временные точки 60 минут и 4 часа являются наиболее приемлемыми. Данный факт подтверждается рассчитанными значениями относительного стандартного отклонения RSD, которое составило для точки 60 минут – 1,81 и 4 часа – 1,73, что соответствует требованию критерия приемлемости (не более 2%) и отклонение отдельных результатов теста не превышает 10%.

Полученный профиль высвобождения свидетельствует о пролонгированном высвобождении гликлазида согласно требованиям к процессу растворения для твердых дозированных лекарственных форм.

Оценка антидиабетической активности разработанного состава спансулы подтверждает более раннее наступление антидиабетического эффекта по

сравнению с препаратом сравнения и большей продолжительностью действия, что характерно для формы спансулы (рисунок 11).

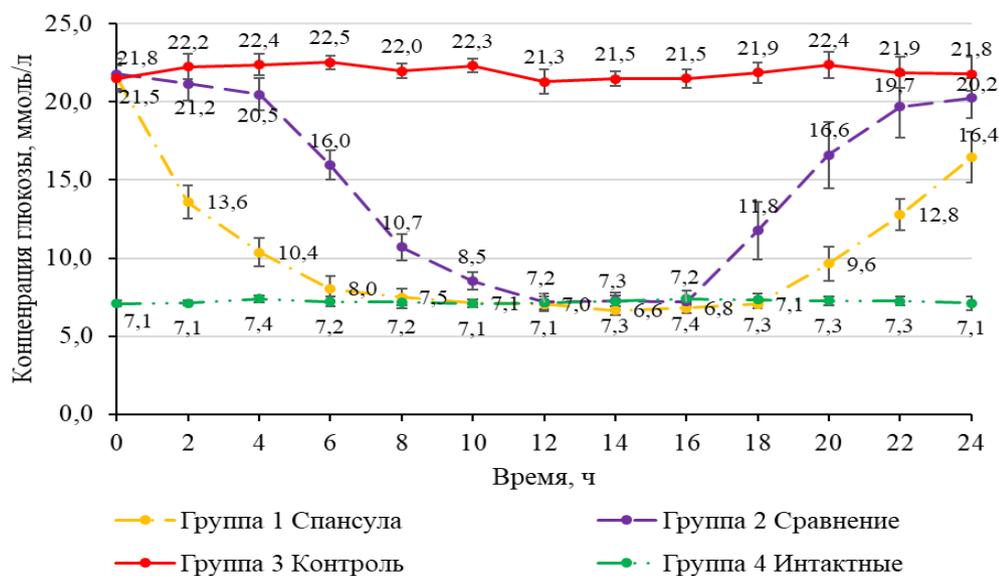


Рисунок 11 – Динамика изменения концентрации глюкозы в плазме крови исследуемых групп животных после однократного введения препаратов

Дополнительно подтверждена резистентность к алиментарному фактору гипергликемии – пероральному введению глюкозы на фоне длительного введения разработанного состава.

Проведена стандартизация опытных серий спансул согласно требованиям ОФС.1.4.1.0005.18 «Капсулы» ГФ XIV (соответствует ОФС.1.4.1.0005 «Капсулы» ГФ XV), по показателям «Описание», «Распадаемость», «Однородность массы», «Однородность дозирования», «Микробиологическая чистота». Разработанный состав спансулы соответствует требованиям ГФ по показателям качества.

По результатам оценки долгосрочной стабильности и срока годности разработанного состава спансулы, определены регламентные нормы показателей качества, в том числе и норма содержания действующих веществ, и допустимые отклонения от нормы. В рамках утвержденных норм качества срок годности лекарственного препарата составил 24 + 6 месяцев.

РАЗРАБОТКА ПРОЛОНГИРОВАННЫХ ТАБЛЕТОК, СОДЕРЖАЩИХ ГЛИКЛАЗИД И ФИТОСУБСТАНЦИЮ

При сквозной разработке комбинированных препаратов фитосубстанции и гликлазида провели разработку состава и технологии получения таблетированной

матричной лекарственной формы. При проведении исследований по разработке матричных таблеток с пролонгированным высвобождением гликлазида, дополненных фитосубстанцией, для усиления биологической активности растительной составляющей лекарственной формы было увеличено содержание компонентов фитосубстанции, а именно: экстракт травы галеги лекарственной с 0,01 до 0,05, экстракт корня солодки голой с 0,06 до 0,07. При этом в один из модельных составов включены микрокапсулы фитосубстанции с оболочкой из ПЭГ-6000 (состава 5). В модельные композиции 1, 2, 3 и 4 фитосубстанцию добавляли без предварительного микрокапсулирования (таблица 21).

Таблица 21 – Составы модельных композиций матричных таблеток

Компоненты	Состав (г/таб)				
	1	2	3	4	5
Лекарственные вещества					
Гликлазид	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06
Экстракт травы галеги сухой	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Экстракт корня солодки сухой	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07
Экстракт листьев мяты	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03
Вспомогательные вещества					
Каркасообразующие вещества					
Кальция фосфат двузамещенный	0,07	0,06	0,07		
Целлюлоза микрокристаллическая (МКЦ-102)					0,068
Целлюлоза микрокристаллическая «AviceI-PH-103»				0,068	
Полиэтиленгликоль 6000		0,170			0,150
Набухающие гидроколлоиды					
Гипромеллоза				0,07	0,07
Гидроксиэтилцеллюлоза	0,06				
Натрий альгинат		0,08			
Хитозан			0,12		
Связующие пролонгаторы					
Пласдон К-30	0,02				
Пласдон К-90			0,02	0,017	0,018
Лубриканты					
Магния стеарат		0,001	0,001	0,001	0,001
Кальция стеарат	0,001				
Кремния диоксид коллоидный	0,001		0,001	0,001	0,001
ИТОГО	0,382	0,541	0,599	0,387	0,518

Для выбора оптимального состава таблеток комбинированной фитосубстанции и гликлазида, проведен анализ технологических показателей

модельных составов. На первом этапе установлены комплексные показатели степени сыпучести таблеточной массы (таблице 22).

Таблица 22 – Комплексные показатели степени сыпучести модельных составов таблеточной массы

Показатель	Состав				
	1	2	3	4	5
Сыпучесть г/с	5,88 ±0,29	6,44±0,36	6,49±0,37	6,65±0,45	7,14±0,47
Угол естественного откоса, градус	32,5±1,0	32,3±1,5	33,8±0,8	32,3±1,2	29,5±1,0
Насыпная плотность до уплотнения, г/мл	0,616 ± 0,014	0,594 ± 0,016	0,586 ± 0,020	0,536 ± 0,011	0,549 ± 0,015
Насыпная плотность после уплотнения, г/мл	0,724 ± 0,022	0,678 ± 0,037	0,707 ± 0,021	0,609 ± 0,010	0,597 ± 0,018
Индекс Хауснера	1,17±0,05	1,14±0,04	1,21±0,01	1,14±0,01	1,09±0,01
Индекс Кара	14,7±3,3	12,1±3,2	17,1±0,60	12,0±1,00	8,1±0,60

По результатам определения скорости сыпучести массы через отверстие, представленных в таблице, сыпучесть составов 1, 2, 3 соответствует значению «удовлетворительная», а составов 4 и 5 – «хорошая».

Учитывая, что растительные экстракты обладают, как правило, плохой сыпучестью данное техническое решение позволяет обеспечить лучшие технологические свойства таблеточной массы.

Склонность сухих экстрактов к отсыреванию вследствие высокой гигроскопичности может приводить к нарушению технологии получения лекарственной формы и оказывать отрицательное влияние на качество готового препарата в процессе хранения. Следовательно, определение параметров гигроскопичности предложенных составов является обоснованным. Средние значения увеличения массы испытуемых образцов таблеточных масс (рисунок 12), позволяют сделать заключение о наименьшей гигроскопичности состава 5.

Также для модельных образцов таблеточной массы определили потерю массы при высушивании (влажность). Среднее значение влажности образцов таблеточной массы составило: состав 1 – $6,64 \pm 1,02\%$; состав 2 – $7,40 \pm 1,11\%$; состав 3 – $6,56 \pm 0,80\%$; состав 4 – $5,12 \pm 0,86\%$; состав 5 – $4,59 \pm 0,53\%$.

Наименьшее содержание влаги установлено для модельного состава 5.

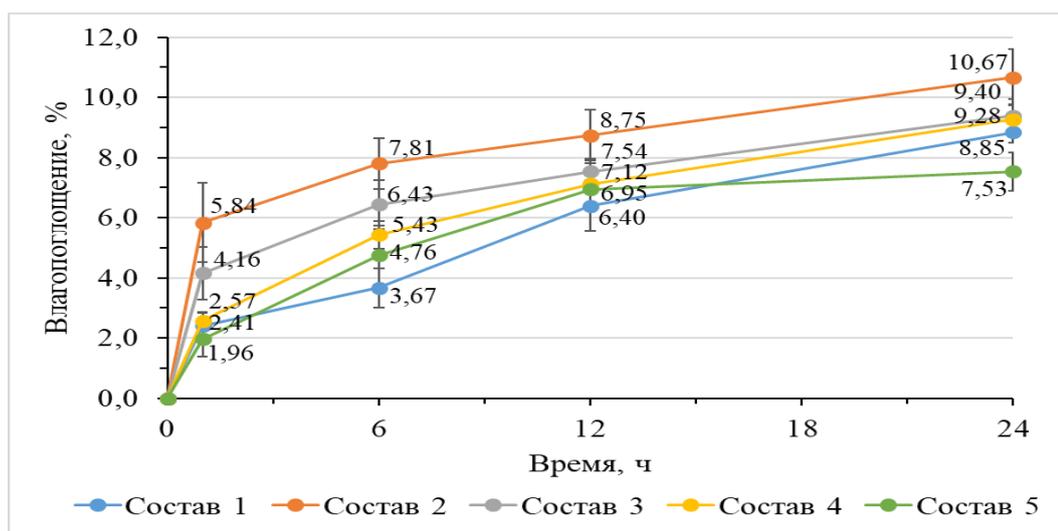


Рисунок 12. – Результаты определения гигроскопичности модельных составов таблеточной массы

Итоговое обоснование наиболее приемлемого состава вспомогательных веществ, обеспечивающих технологическое качество лекарственной формы, провели на основании определения средневзвешенных оценок показателей «Прочность таблеток на раздавливание» и «Истираемость». Результаты оценки прочности разработанных составов таблеток позволяют сделать вывод о соответствии исследуемых образцов требованиям ГФ.

Соответствие разработанных составов таблеток необходимым параметрам высвобождения, а именно пролонгированности, оценивали по высвобождению гликлазида по результатам теста «Растворение» (рисунок 13).

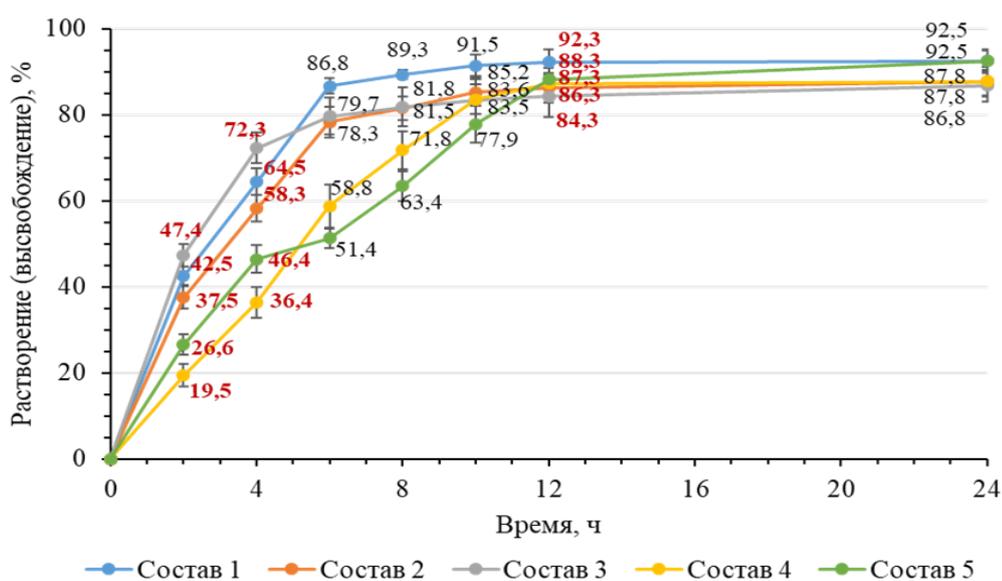


Рисунок 13 – Профили высвобождения гликлазида из модельных образцов матричных таблеток

Учитывая пролонгированный характер высвобождения действующих веществ из таблеток за счет создания гидрофильной матрицы набухающих гидроколлоидов, выбранных в качестве вспомогательных веществ, были изучены профили высвобождения гликлазида из модельных образцов таблеток в течение 24 часов. Ключевыми точками для подтверждения пролонгированного высвобождения являлись 2, 4 и 12 часов. При этом референсные значения высвобождения выбраны с учетом требований ГФ и нормами, предъявляемыми к таблеткам гликлазида с модифицированным высвобождением: 2 часа – высвобождение от 15 до 35%, 4 часа – от 30 до 55%, 12 часов – не менее 75%.

Согласно результатам высвобождения гликлазида в ключевых временных точках, составы 1, 2 и 3 не вполне соответствуют выбранным критериям пролонгирования, высвобождение из составов 4 и 5 соответствует заявленным требованиям.

С целью выбора оптимального состава проводили оценку на основании совокупности показателей, приведенных в единую систему баллов. Максимальная балльная оценка каждого показателя принята равной 100, учитывая, что при приближении к этой оценке качество оптимизируется. На основании полученных результатов проводился расчет среднего арифметического балла по каждому составу (таблица 23), максимальный балл принадлежит составу 5.

Таблица 23 – Результаты расчета среднеарифметических баллов технологических показателей модельных таблеток

Состав	Показатели качества (баллы)				
	К ₁	К ₂	К ₃	К ₄	К _{среднее}
1	0	0	87	13	24,8
2	0	0	57	48	26,0
3	0	0	47	44	22,5
4	22	26	62	27	34,1
5	58	66	67	25	53,7

К₁ – балльная оценка % растворения за 2 часа; К₂ – балльная оценка % растворения за 4 часа; К₃ – балльная оценка % растворения за 12 часа; К₄ – балльная оценка прочности таблеток.

Предложен оптимальный состав таблеток с пролонгированным высвобождением при следующем содержании компонентов в г/таблетка и масс. %:

Гликлазид	0,06	11,58
Гипромеллоза	0,07	13,51

Микрокристаллическая целлюлоза 102	0,068	13,12
Пласдон К-90	0,018	3,48
Кремния диоксид коллоидный	0,001	0,2
Магния стеарат	0,001	0,2
Микрокапсулы:		
Сухой экстракт травы галеги лекарственной	0,05	9,65
Сухой экстракт корня солодки голой	0,07	13,51
Сухой экстракт листьев мяты перечной	0,03	5,79
Полиэтиленгликоль 6000	0,15	28,96
ИТОГО	0,518	100,0

Таблетки имеют круглую плоскоцилиндрическую форму с фаской, диаметр 12 мм, высота 4 мм, белого цвета с темными вкраплениями.

Разработана интегрированная технологическая схема получения предложенного состава таблеток включающая, как классические стадии технологического процесса - подготовка производства, стадия таблетирования, операции, связанные с упаковкой и маркировкой продукции, так и процессы микрокапсулирования смеси сухих экстрактов. На основании результатов проведенных исследований и разработанной технологической схемы определены ключевые стадии и критические параметры технологического процесса.

Проведена стандартизация опытных серий таблеток согласно требованиям ОФС.1.4.1.0015.15 «Таблетки» ГФ XIV (соответствует ОФС.1.4.1.0015 «Таблетки» ГФ XV) по показателям: «Описание», «Прочность на раздавливание», «Истираемость», «Однородность массы», «Однородность дозирования», «Микробиологическая чистота». Разработанный состав таблеток соответствует требованиям ГФ по показателям качества.

По результатам оценки долгосрочной стабильности и срока годности разработанного состава матричных таблеток гликлазида, определены регламентные нормы показателей качества, в том числе и норма содержания действующих веществ и допустимые отклонения от нормы. В рамках утвержденных норм качества срок годности лекарственного препарата составил 24 + 6 месяцев.

Проведены фармакологические исследования разработанного состава матричных таблеток. Результаты свидетельствуют о более раннем наступлении

антидиабетического эффекта на фоне применения разработанной комбинированной таблетированной лекарственной формы по сравнению с препаратом сравнения и ее большей пролонгированности (рисунок 14).

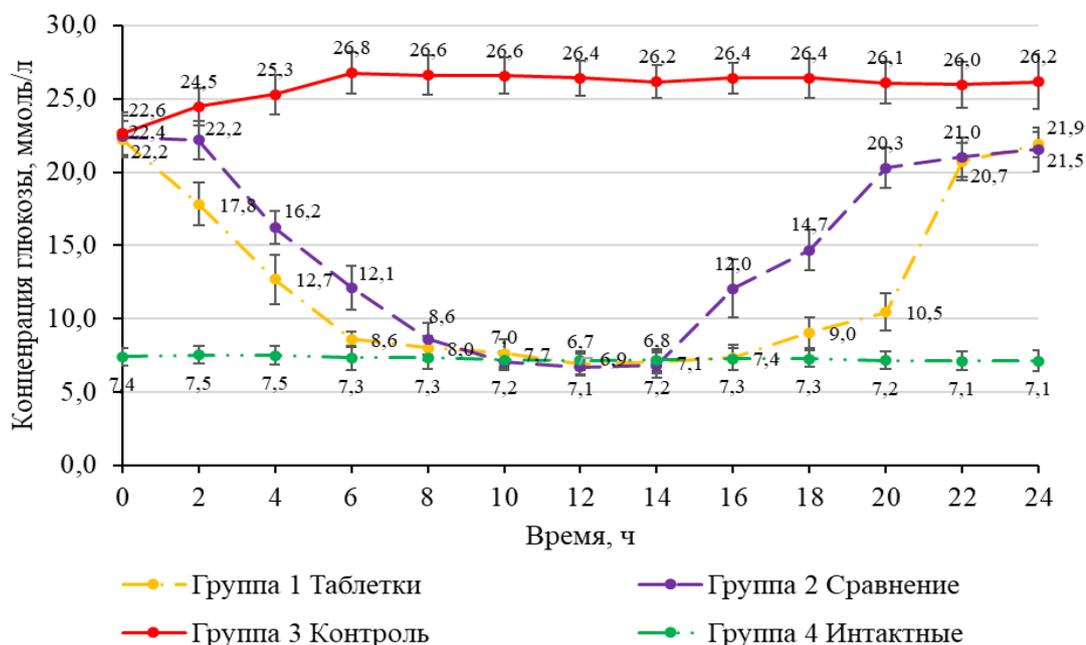


Рисунок 14 – Динамика изменения концентрации глюкозы в плазме крови исследуемых групп животных после однократного введения препаратов

При этом, следует отметить сопоставимую эффективность разработанного препарата в поддержании уровня гликемии в крови животных на физиологически значимом уровне при пероральном введении глюкозы.

РАЗРАБОТКА СОВРЕМЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ – САШЕ–ГРАНУЛ

В качестве дополнительной лекарственной формы, обеспечивающей расширение потребительских свойств предложенной комбинации активных компонентов, обоснованно были выбраны саше-гранулы, применение которых возможно, как в «сухом» виде, так и в «восстановленном» - предварительно растворенном/диспергированном состоянии.

Были сформированы модельные составы гранул (таблица 24), проведен выбор оптимального состава комбинированных гранул гликлазида и фитосубстанции, на основании результатов анализа технологических показателей.

Таблица 24 – Составы модельных композиций саше-гранул для получения комбинированных саше-гранул гликлазида и фитосубстанции

Компоненты	Состав		
	1	2	3
Лекарственные вещества			
Гликлазид	0,06	0,06	0,06
Сухой экстракт травы галеги	0,1	0,1	0,1
Сухой экстракт корня солодки	0,6	0,6	0,6
Сухой экстракт листьев мяты	0,3	0,3	0,3
Вспомогательные вещества			
Наполнители, разбавители			
Микрокристаллическая целлюлоза	2,0	-	-
Мальтодекстрин	-	2,0	-
Пектин	-	-	2,0
Сухие связующие компоненты			
Метилцеллюлоза	0,3	-	-
Гидроксипропилметилцеллюлоза	-	0,25	-
Гидроксиэтилцеллюлоза	-	-	0,5
Гранулирующая жидкость			
Коллидон-К30*	0,2	0,2	0,2
Итого	3,56	3,51	3,76

* – в виде 20% раствора в 20% спирте этиловом.

Проведено определение комплексного показателя «степень сыпучести» гранул (таблица 25).

Таблица 25 – Комплексные показатели степени сыпучести модельных составов саше-гранул

Показатель	Состав		
	1	2	3
Сыпучесть г/с	9,21±0,24	7,59±0,52	9,99±0,47
Угол естественного откоса, градус	28,5±1,4	28,0±1,4	28,0±0,9
Насыпная плотность до уплотнения, г/мл	0,593±0,018	0,551±0,010	0,560±0,018
Насыпная плотность после уплотнения, г/мл	0,725±0,015	0,654±0,015	0,629±0,012
Индекс Хауснера	1,22±0,05	1,19±0,04	1,12±0,03
Индекс Кара	18,1±3,6	15,8±2,7	10,9±2,6

Сыпучесть составов 1 и 2 соответствует значению «отличная», состава 3 – «хорошая». Одним из ключевых факторов, оказывающих влияние на сыпучесть гранул, является фракционный состав. При этом, согласно требованиям ГФ XIV (ГФ XV), размер гранул должен соответствовать диапазону 0,2-3,0 мм, а суммарное содержание фракций менее 0,2 мм и более 3,0 мм не должно превышать 5%. Фракционный состав гранул предложенных составов проанализирован, результаты представлены в виде кривой распределения частиц (рисунок 15).

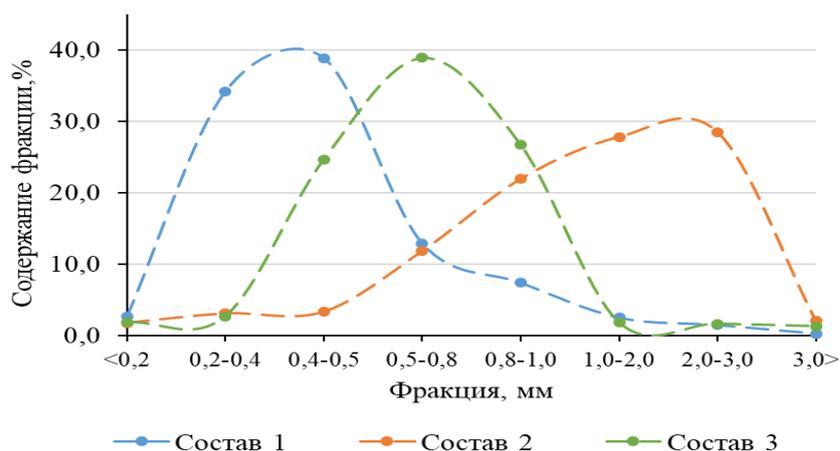


Рисунок 15 – Диаграмма фракционного состава исследуемых саше-гранул. Дополнительно, методом оптической микроскопии, охарактеризованы форма и размер гранул состава 3 (рисунок 16).

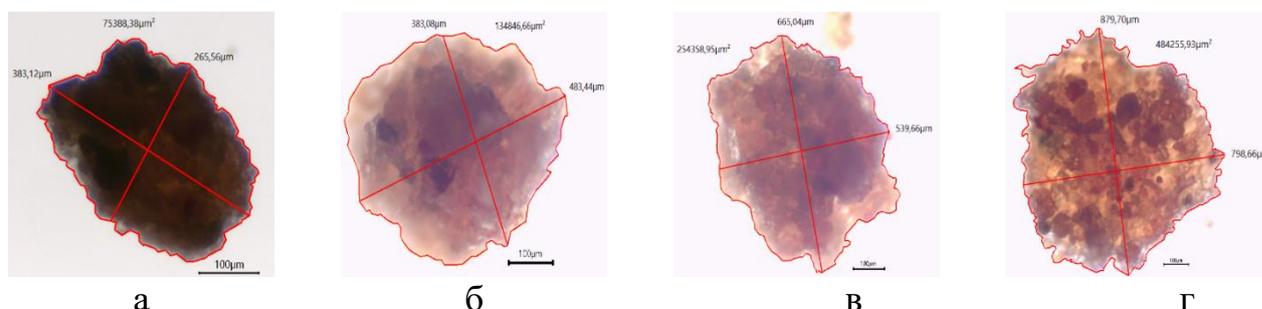


Рисунок 16 – Микроскопическая характеристика саше-гранул – состав 3: а – фракция 0,2-0,4 мм; б – фракция 0,4-0,5 мм; в – фракция 0,5-0,8 мм; г – фракция 0,8-1,0 мм (увеличение $\times 100$)

Гранулы представляют собой окрашенные частицы неправильной формы с шероховатой поверхностью и зазубренными краями.

По результатам анализа растворимости гранул установлено, что через 45 минут высвобождение гликлазида из состава 1 составило $73,9 \pm 4,0\%$, из состава 2 – $62,9 \pm 2,2\%$, из состава 3 – $83,1 \pm 2,0\%$.

На основании оценки технологических, физико-химических и кинетических характеристик предложен оптимальный состав комбинированных гранул гликлазида и фитосубстанции для производства саше-гранул при следующем содержании компонентов в г/саше и масс. %:

Гликлазид	0,06	1,6
Сухой экстракт травы галеги лекарственной	0,1	2,6
Сухой экстракт корня солодки голой	0,6	16,0
Сухой экстракт листьев мяты перечной	0,3	8,0

Пектин яблочный	2,0	53,2
Гидроксиэтилцеллюлоза	0,5	13,3
Коллидон К-30	0,2	5,3
ИТОГО	3,76	100,0

Разработана технологическая схема получения разработанного состава комбинированных гранул гликлазида и фитосубстанции (рисунок 17).

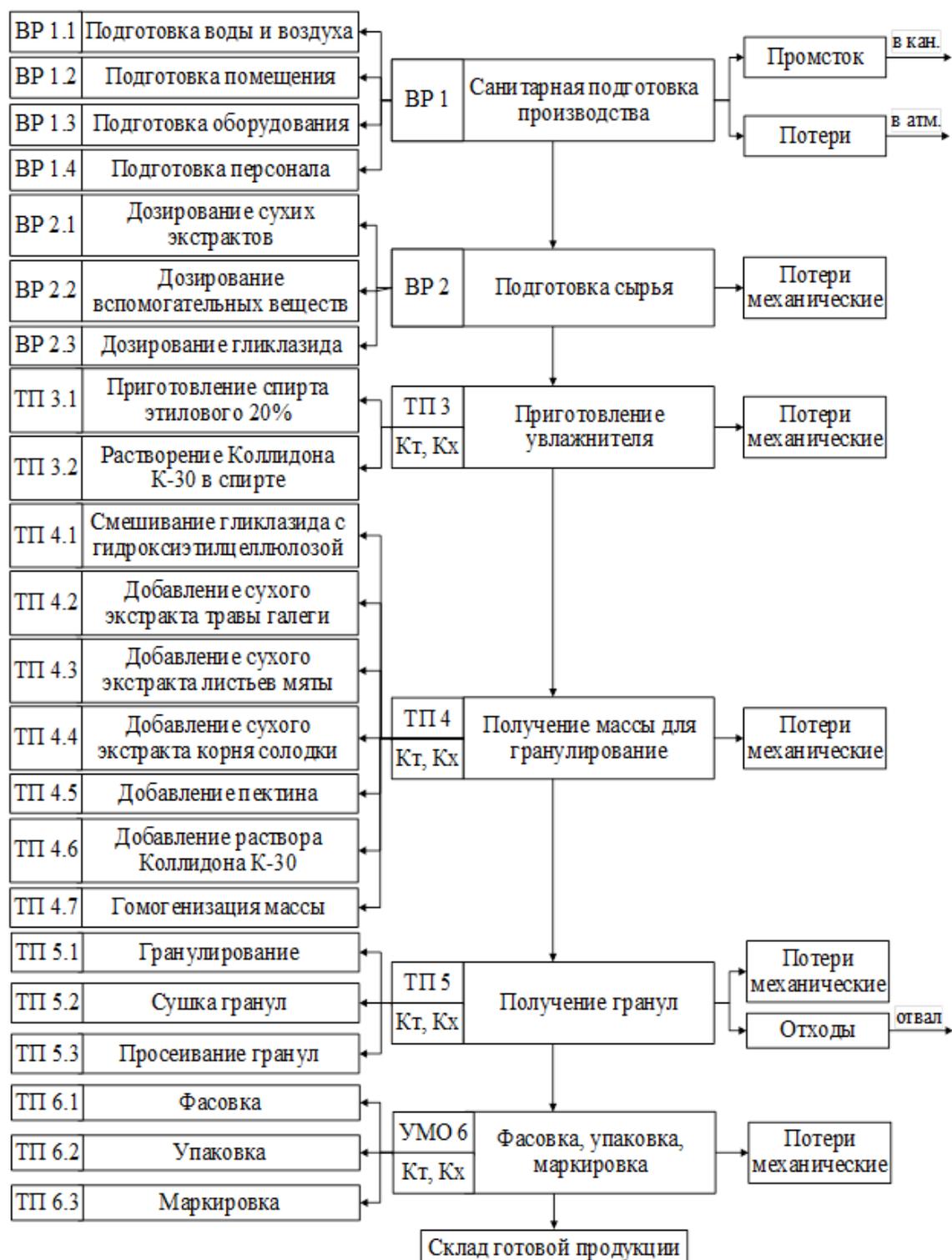


Рисунок 17 – Технологическая схема получения комбинированных саше-гранул гликлазида и фитосубстанции

Определены ключевые стадии и критические параметры технологического процесса получения комбинированных гранул гликлазида и фитосубстанции.

Проведенные фармакологические исследования подтверждают более раннее наступление антидиабетического эффекта разработанного состава оригинальных саше-гранул по сравнению с классическим препаратом сравнения, и одинаковую продолжительность эффекта (рисунок 18).

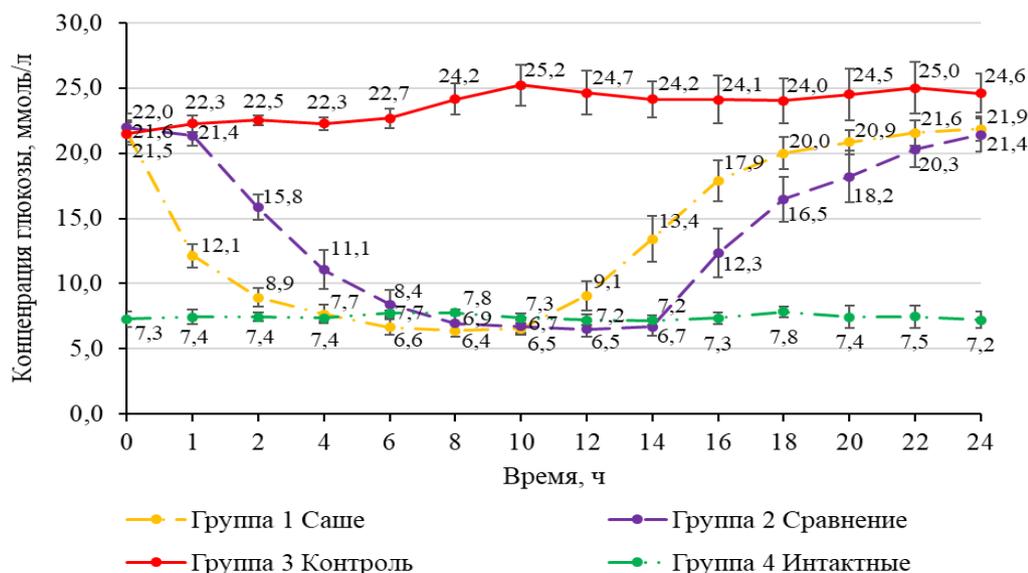


Рисунок 18 – Динамика изменения концентрации глюкозы в плазме крови исследуемых групп животных после однократного введения препаратов

Статистический анализ эффективности разработанных саше-гранул свидетельствует о сопоставимой сахароснижающей активности комбинированных саше-гранул в сравнении с классической таблетированной формой гликлазида.

Стандартизация опытных серий гранул комбинированного саше гликлазида и фитосубстанции проведена согласно требованиям ОФС.1.4.1.0004.18 «Гранулы» ГФ XIV (соответствует ОФС.1.4.1.0004 «Гранулы» ГФ XV) по показателям «Описание», «Размер гранул», «Потеря в массе при высушивании», «Однородность массы», «Однородность дозирования», «Растворимость», «Микробиологическая чистота». Разработанный состав саше-гранул соответствует требованиям ГФ по показателям качества.

По результатам оценки долгосрочной стабильности и срока годности разработанного состава саше-гранул, определены регламентные нормы показателей качества, в том числе и норма содержания действующих веществ, и

допустимые отклонения от нормы. В рамках утвержденных норм качества срок годности лекарственного препарата составил 24 + 6 месяцев.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПАРАМЕТРОВ КАЧЕСТВА ИССЛЕДУЕМЫХ ФИТОЭКСТРАКТОВ, МИКРОКАПСУЛ И ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ НА ИХ ОСНОВЕ

Разработана и валидирована методика качественного и количественного анализа фитосубстанции методом УФ-спектрофотометрии. Разработанная аналитическая методика базируется на анализе глицирризиновой кислоты содержащейся в экстракте солодки голой, учитывая ее высокое содержание. Предложены методы анализа разработанных лекарственных форм, спансулы, таблеток, саше-гранул, методом УФ-спектрофотометрии по глицирризиновой кислоте. Методы валидированы (таблицы 26 и 27).

Таблица 26 – Метрологические характеристики методики определения содержания глицирризиновой кислоты в образцах

Образец	X_{cp} , %	ΔX , %	S	S^2	S_x	t (p,f)	P, %	ϵ , %
Солодки голой экстракт сухой	24,215	0,59	0,5608	0,31459	0,2290	2,57	99	2,43
Спансулы	14,66	0,41	0,3870	0,1498	0,1580	2,57	99	2,05
Таблетки	17,29	0,45	0,4254	0,1810	0,1737	2,57	99	2,56
Саше	145,22	4,23	4,0381	16,3061	1,6485	2,57	99	2,92

Таблица 27 – Прецизионность методики определения содержания глицирризиновой кислоты в образцах

Образец	X_{cp} , %	ΔX	SD	RSD, %	ϵ , %
Солодки голой экстракт сухой	24,22	0,59	0,5608	2,31	2,43
Спансулы	14,66	0,41	0,3870	2,65	2,77
Таблетки	17,29	0,45	0,4254	2,45	2,56
Саше	145,22	4,23	4,0381	2,78	2,92

Оценка правильности проводилась путём расчёта процента нахождения глицирризиновой кислоты в экстракте. Открываемость методики находилась в пределах от 98,82% до 100,03% при доверительном интервале P=99%, что подтверждает правильность методики

Разработана методика анализа предложенных лекарственных форм методом ВЭЖХ по гликлазиду. Проведены валидационные исследования. Оценена специфичность методики: у каждой лекарственной формы после экстракции

фиксируется единственный хорошо симметричный пик на удерживании около 4,6 минуты, совпадающий со стандартом гликлазида. В хроматограммах холостых образцов, содержащих лишь вспомогательные вещества, в этой зоне отсутствовали сигналы, а спектральная чистота пика по данным УФ-сканирования превышала 99,9 %, такая селективность была подтверждена наложением всех хроматограмм, где пики различных матриц полностью перекрываются со стандартом (рисунок 19).

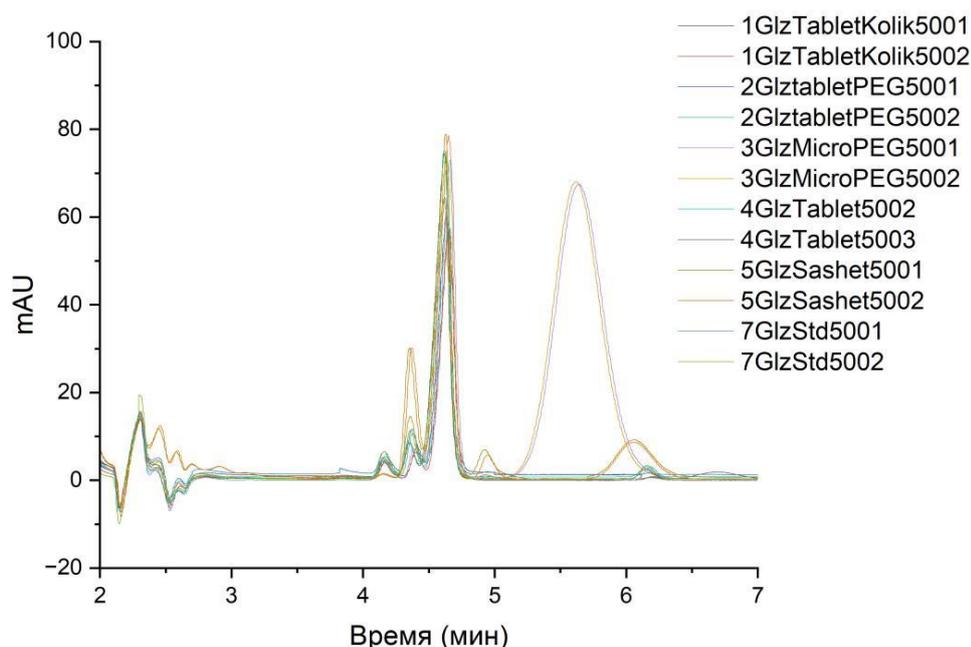


Рисунок 19 – Наложение хроматограмм всех образцов

Линейность проверялась в диапазоне 0,5–75 мг/л; коэффициент корреляции калибровочной прямой «площадь / концентрация» составил 0,9997. Прецизионность методики оценивали на концентрации 50 мг/л (таблица 28).

Таблица 28 – Параметры прецизионности методики анализа гликлазида

Пробы	Площадь пика
Стд-1	567,9412
Стд-2	567,6893
Стд-3	543,4945
Стд-4	558,6962
Стд-5	572,3737
Стд-6	552,0485
Среднее	560,3739
SD	10,09
% RSD	1,80

Относительное стандартное отклонение площадей пиков не превысило 1,8%, что ниже предельных 2% для количественных методов.

ОБЩЕЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Проведена информационная разработка темы в отношении современного состояния исследований в области СД и в отношении его фармакотерапевтической обеспеченности.

2. Осуществлен выбор оптимальной комбинированной модели субстанции антидиабетической направленности, в связи с чем, выполнен поиск наиболее активных фитообъектов флоры Таджикистана.

3. Прогнозирование антидиабетической активности проведено методом молекулярного моделирования некоторых БАВ и гликлазида в отношении протеин-тирозинфосфатазы и кишечной мальто-глюкоамилазы, показана теоретическая возможность ингибирования данных ферментов с помощью БАВ, содержащихся в экстрактах анализируемых растений.

4. Предложены модельные композиции фитосубстанций и изучена их антидиабетическая активность, доказана целесообразность их комбинации с синтетическим компонентом.

5. Для формирования лекарственных форм разработано оптимальное средство добавки – микрокапсулы. Разработаны оптимальные условия микрокапсулирования. Разработана оптимальная технологическая схема процесса, проведены необходимые биофармацевтические исследования *in vitro*, позволившие сформировать окончательный состав микрокапсулируемой массы. Установлены ее фармакологические показатели.

6. На базе микрокапсулируемой массы разработана лекарственная форма спансулы, составлена интегрированная схема получения, выполнены стандартизация и фармакологические исследования, показавшие положительный специфический эффект спансул.

7. Разработаны пролонгированные таблетки на базе комбинированной субстанции, составлена технологическая схема, выполнена стандартизация таблеток, проведены фармакологические исследования, подтвердившие запланированную фармакологическую активность лекарственной формы.

8. Разработана лекарственная форма саше-гранулы. Отмечены особенности её технологии, выполнены общие исследования, показано фармакологическое преимущество. Создана и апробирована соответствующая НД на лекарственные формы и субстанцию.

Перспективы дальнейшей разработки темы: разработанные комбинированные лекарственные препараты на основе экстрактов растений, произрастающих на территории Таджикистана и синтетического сахароснижающего средства - гликлазида экспериментально изучены, а полученные результаты обоснованы. Апробация на фармацевтическом производстве свидетельствует о воспроизводимости разработанной технологии и перспективах практического использования. Результаты экспериментальных исследований диссертационной работы могут быть внедрены в учебный процесс по дисциплине фармацевтическая технология в медицинских и фармацевтических вузах.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ:

1. Патент № 2838429 С1 Российская Федерация, МПК А61К 31/64, А61К 36/48, А61К 36/534. Фармацевтическая композиция противодиабетического действия в форме спансулы : заявл. 25.12.2024 : опубл. 16.04.2025 / С. Е. Стороженко, Э. Ф. Степанова, А. Ш. Гиесзода ; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

2. Патент № 2817200 С1 Российская Федерация, МПК А61К 9/14, А61К 31/64, А61К 36/534. Фармацевтическая композиция противодиабетического действия в виде саше : № 2023108172 : заявл. 03.04.2023 : опубл. 11.04.2024 / Э. Ф. Степанова, С. Е. Стороженко, А. Ш. Гиесзода ; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Волгоградский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

3. Патент № 2801279 С1 Российская Федерация, МПК А61К 31/64, А61К 36/48, А61К 36/484. Фармацевтическая композиция противодиабетического действия в твердой лекарственной форме в виде таблеток : № 2022115106 : заявл. 03.06.2022 : опубл. 07.08.2023 / Э. Ф. Степанова, А. Ш. Гиесзода, А. М. Шевченко, А. М. Курбанов ; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Волгоградский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

4. Исследование сахароснижающей активности фитокомпозиций антидиабетической направленности действия / А. Гиесзода, Э. Ф. Степанова, М. А. Огай [и др.] // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2021. – № 4. – С. 96-104.
5. Разработка микрокапсул на базе комбинированной антидиабетической субстанции и ее фармакологическая характеристика / А. Ш. Гиесзода, Э. Ф. Степанова, О. Ф. Веселова, С. Е. Стороженко // Фармация и фармакология. – 2022. – Т. 10, № 4. – С. 320-330.
6. Разработка методик ВЭЖХ с целью стандартизации сиропов лекарственных с фитокомпонентами / Ф. А. Ахмедов, Д. М. И. Мониб, С. О. Лосенкова [и др.] // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2022. – Т. 21, № 3. – С. 154-162.
7. Разработка состава, технологии сиропа с фитокомпонентами и определение норм качества / Ф. А. Ахмедов, З. А. Кадилаева, М. А. Огай [и др.] // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2022. – № 2. – С. 52-60.
8. Молекулярное моделирование и разработка лекарственных форм на основе гликлазида и биологически активных веществ растительного происхождения / Г. Асомуддин, С. Е. Стороженко, Э. Ф. Степанова [и др.] // Фармация. – 2023. – Т. 72, № 3. – С. 35-40.
9. Изучение *in silico* и *in vivo* антидиабетических свойств некоторых природных биологически активных веществ / А. Гиесзода, Ф. С. Шаропов, Э. Ф. Степанова [и др.] // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2023. – Т. 26, № 7. – С. 46-51.
10. Исследование оригинальной таблетированной лекарственной формы гликлазида и растительных экстрактов: оценка специфической активности / А. Ш. Гиесзода, Э. Ф. Степанова, Т. В. Рейхтман [и др.] // Фармация. – 2025. – Т. 74, № 1. – С. 48-58.
11. Исследование фитокомпозиций антидиабетического действия из растений, произрастающих в Таджикистане / А. Гиесзода, Э. Ф. Степанова, С. Е. Стороженко [и др.] // Наука и инновация. – 2020. – № 4. – С. 162-168.
12. Технологическая разработка микрокапсул и таблеток антидиабетической направленности действия / А. Гиесзода, Э. Ф. Степанова, М. А. Огай, К. С. Бакулин // Наука и инновация. – 2021. – № 4. – С. 57-64.
13. Исследование фитохимической платформы ряда растений, обладающих антидиабетическим эффектом / А. Гиесзода, Э. Ф. Степанова, Ф. С. Шаропов [и др.] // Хранение и переработка сельхозсырья. – 2021. – № 4. – С. 89-97.
14. Возможности использования в ветеринарной фармации жирорастворимых витаминов, их стандартных образцов и фитообъектов / Э. Ф. Степанова, Е. Б. Сысуев, З. А. Кадилаева [и др.] // Сборник научных трудов Краснодарского научного центра по зоотехнии и ветеринарии. – 2022. – Т. 11, № 1. – С. 246-251.

15. Исследование фитокомпозиций антидиабетического действия из растений, произрастающих в Таджикистане / А. Гиесзода, Э. Ф. Степанова, С. Е. Стороженко [и др.] // Наука и инновация. – 2020. – № 4. – С. 162-168.

16. Гиесзода, А. Ш. Разработка микрокапсул на базе антидиабетической субстанции / А. Ш. Гиесзода, Э. Ф. Степанова, С. Е. Стороженко // Российская наука в современном мире : Сборник статей LXVIII международной научно-практической конференции, Москва, 28 февраля 2025 года. – Москва: ООО "Актуальность.РФ", 2025. – С. 33-34.

17. Гиесзода, А. Ш. Сравнительная оценка антидиабетической активности инновационных комбинированных лекарственных форм / А. Ш. Гиесзода, Э. Ф. Степанова, С. Е. Стороженко // Фармация: опыт и перспективы развития : Сборник статей Всероссийской научно-практической конференции, Красноярск, 21 марта 2025 года. – Красноярск: Красноярский государственный медицинский университет, 2025. – С. 134-139.

18. Гиесзода, А. Разработка состава и технологии гранул антидиабетического действия / А. Гиесзода // Актуальные вопросы науки и образования 2025 : Сборник статей V Международной научно-практической конференции, Пенза, 15 сентября 2025 года. – Пенза: Наука и Просвещение, 2025. – С. 150-154.

19. Гиесзода, А. Ш. Разработка состава и технологии получения спансул антидиабетического действия / А. Ш. Гиесзода, С. С. Сайдахмадов, Э. Ф. Степанова // Наука, общество, инновации: актуальные вопросы современных исследований : Сборник статей VIII Международной научно-практической конференции, Пенза, 10 сентября 2025 года. – Пенза: Наука и Просвещение, 2025. – С. 156-159.